

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2021

Par

Lucas JORDONO

Né le 4 août 1992 à Talence

ANALYSE DES DEPENSES LIEES AUX ANTICANCEREUX AU SEIN D'UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER : POIDS DE L'INNOVATION ET PERSPECTIVES POUR LE PHARMACIEN HOSPITALIER

Thèse co-dirigée par le Dr Barbara LORTAL et le Dr Philippe GORRY

Président :

M. le Professeur Nicolas PICARD, PU-PH CHU de Limoges

Examineurs :

Mme. le Professeur Isabelle BERQUE-BESTEL, PU de l'Université de Bordeaux

Mme. le Docteur Barbara LORTAL, Chef de service de la PUI de l'Institut Bergonié

M. le Docteur Philippe GORRY, MCU-PH de l'Université de Bordeaux



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2021

Par Lucas JORDONO

Né(e) le 4 août 1992 à Talence

**ANALYSE DES DEPENSES LIEES AUX ANTICANCEREUX AU SEIN
D'UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER : POIDS DE
L'INNOVATION ET PERSPECTIVES POUR LE PHARMACIEN
HOSPITALIER**

Thèse co-dirigée par le Dr Barbara LORTAL et le Dr Philippe GORRY

Président :

M. le Professeur Nicolas PICARD, PU-PH de l'Université de Limoges

Examineurs :

Mme. le Professeur Isabelle BERQUE-BESTEL, PU de l'Université de Bordeaux

Mme. le Docteur Barbara LORTAL, Chef de service de la PUI de l'Institut Bergonié

M. le Docteur Philippe GORRY, MCU-PH de l'Université de Bordeaux



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

Voici donc venu le moment des remerciements... Dans la disposition de ce manuscrit, ils se trouveront au début, mais pour moi ils arrivent bien à la toute fin. Fin de la rédaction, fin des corrections, fin de l'internat et fin de mon parcours d'étudiant. Il est donc temps de remercier ici tous ceux qui m'ont accompagné dans ce long périple... Je vais tâcher de ne pas être trop long, même si ceux qui me connaissent savent que ce n'est pas mon fort... ! (*Mes excuses à mes relecteurs de thèse à ce propos...*) Et de n'oublier personne...

Je tiens donc à remercier en premier lieu mes deux directeurs de Thèse qui ont su m'accompagner et me guider sur ce projet. Deux directeurs complémentaires : avec d'un côté, les sciences sociales et économiques et de l'autre, les sciences pharmaceutiques et l'expérience du terrain. Cet exercice de co-direction n'aura pas été de tout repos (pour vous comme pour moi) mais je l'ai sincèrement trouvé très enrichissant et intéressant. Notamment car ce sujet de thèse nécessitait vos expertises propres à chacun et surtout la mise en commun de vos éclairages.

A **Barbara** donc,

Je te remercie une fois de plus pour avoir encadré ce projet de thèse, pour m'avoir aiguillé et aidé sur de nombreux points d'amélioration de ce travail. Pardon pour mes phrases beaucoup trop longues et pour les petits pics de stress dans cette année bien chargée... A titre plus personnel, je te remercie également pour tout ce que tu as pu faire pour moi au cours de mon parcours professionnel (depuis mon externat), toutes les opportunités que tu as pu me donner et la confiance que tu m'accordes. Tu as un peu été « l'ange gardien » de mon parcours donc pour cela, soit assurée de mon entière reconnaissance.

A **Philippe**,

Je vous remercie également pour toute l'aide que vous m'avez apportée sur ce projet. Je parlais de très loin niveau connaissance économique et nos nombreuses discussions en visio m'ont apporté un bon bagage aujourd'hui. J'aurais vraiment appris énormément lors de la réalisation de cette thèse et vous avez su m'aiguiller et me transmettre vos connaissances de la meilleure des façons et toujours avec bienveillance. Merci pour votre disponibilité notamment sur la dernière ligne droite de cette thèse. Je suis ravi d'avoir travaillé avec vous.

Aux membres de mon **Jury** :

Monsieur le Professeur **Nicolas PICARD**,

Je vous remercie infiniment de vous être rendu disponible au pied levé lors du contre-temps de dernière minute que j'ai rencontré. J'ai beaucoup aimé suivre vos enseignements lors du DU E-PICIM et je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

Madame le Professeur **Isabelle BERQUE BESTEL**,

Un grand merci à vous Professeur, d'avoir accepté d'examiner et de juger mon travail, malgré qu'il ne se situe pas dans votre domaine de prédilection. Merci pour votre curiosité et pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

A ma **famille** et mes **proches** : merci à vous tous qui partagez ma vie depuis tellement de temps, je n'aurai très certainement pas accompli la moitié des choses que j'ai faite sans vous et votre soutien inconditionnel alors un GROS MERCI à vous !

A ma petite **Madre**, merci d'être toujours mon plus grand soutien après toutes ces années. Tu as suivi tout mon parcours de très près, avec ses hauts et ses bas. Tout récemment encore tu as su être là pour me tirer vers le haut quand j'étais au plus bas. Merci pour tout ce que tu m'as toujours apporté et pour ces belles valeurs que tu m'as inculquées et transmises. Merci de toujours croire en moi (et d'essayer de me faire croire en moi) et me donner confiance. Tu sais qu'un de mes objectifs a toujours été de te rendre fière alors j'espère que tu l'es (toujours, et continueras de l'être).

Au **Padre**, San Marco, la force tranquille. Tu as suivi mon parcours de plus loin, mais je sais que tu as toujours eu une pleine confiance en ma réussite (peut-être un peu trop ?) Le chemin n'a pas toujours été aussi tranquille qu'on peut le croire... Mais je suis content d'être arrivé au bout et j'espère que tu seras toi aussi fier de ton « apothicaire » de fils et que nous allons pouvoir nous retrouver très vite avec ton retour au pays.

A mes frangins : Merci à toi mon **Kent** d'être toujours là pour moi et me rebooster quand j'y suis plus trop. Ton objectif de visualiser la fin m'aura bien aidé sur cette thèse. APERO ! Merci aussi à toi mon **Jool** pour avoir suivi mon parcours et mon évolution avec intérêt depuis toutes ces années. J'ai de la chance d'avoir deux grands frères présents et fiers de moi comme vous l'êtes et comme vous me le faites ressentir ! Je vous aime les gars !

Au reste du noyau dur de la familia : mon tonton **Daniel** le mutxicos éternellement jeune (et bronzé !), ma tatie **Babeth** loin mais qu'on n'oublie pas (sur les réseaux !), à ma **Grougrou** plus qu'une cousine une soeur il me tarde de te retrouver, à la belle-sœur **Marine** pour l'atter Kent au loup garou, à **Fabish** l'irlandais qui nous manque TIPS et au petit **Cripy** qui grandit ! Sans oublier mes petites nièces **Morgane** et **Noa** qui ont décidément déjà beaucoup trop grandi. Merci de votre soutien et de tous ces bons moments de famille passés ensemble (et ces débats houleux ou personne ne s'écouteahaha) et pourvu que ça dure car on a une super famille même si le comité est aujourd'hui plus restreint !

Cela me fait donc avoir une pensée pour les absents bien entendu, il paraît (et on me l'a souvent répété) qu'il y a là quelque part deux papy qui seraient f*utrement fiers d'avoir un premier docteur dans la famille ! Alors voilà, c'est pour vous **Loulou** et **Gaston** (sans oublier **Dédé** !) Et bien sûr à ma petite **Mamita** qui est bien toujours là « **ANNIIIIIE !** » !

Aux copains de toujours, les Tyrossais et landais, ma deuxième famille, celle que j'ai choisi. Depuis la crèche pour beaucoup, le collège ou lycée pour les plus récents. Que de souvenirs et de moments inoubliables nous avons vécus dans nos belles Landes (ou ailleurs) : les soirées, les journées, les plages, les férias ... La liste est trop longue. Merci d'avoir toujours cru en moi et m'avoir encouragé tout au long du parcours, même si rien n'est jamais figé, on a eu du bol de vivre une histoire d'amitié qui dure depuis autant de temps ! Merci les copains : **Amé, Adri, Emi, Ninou, Louac, Jujue, Manu, Poki, Tat, Delphaber, Titi, Choob'**, (et vos +1 of course).

Allez... Faut accélérer là..... !

Merci aux amitiés d'une époque plus récente, mais toutes aussi sincères et fortes, les Marmandais et Bordelais ! Merci de m'avoir adopté très vite à coup de grandes grenades ! Merci **Hervi, Caro, Eddy, Alex, Coco (Rooosie), Quentin, Marine, Channelle, Marco**

Laura, Coline, Bapt, Vincent, Anne-so, Tonio, Nonin... Et un tout particulier à **Asi** pour tout le soutien que tu m'as apporté ces dernières années et nos loooooooooongues discussions... Et bien sûr, merci à **KIANDI** que j'aime plus que tout pour ce soutien sans faille et à **ketty** et **roni** toujours à la traine ! What a life !!!

Merci les **chapi chapo** pour ces quiz endiablés du mercredi et nos belles victoires !!!

Merci aux pharmas de Bordeaux : les **tartines** et les **S&V** de la fac pour ces énormes années d'étude (et de fête en vrai) en particulier : **Aniiiiiiita ! Lénouille, Lisbeth, Yugi, Ibarritz, Marinou, Virus** et **Stardu** mes p tits choux internes, on l'a fait !!!!!!!

Merci aux survivors de la P1 faut vite se refaire un truc ! : **Lolo Croc, Battita** le basco-helicoptere, **Plou** le pneumotho, **Léou** la major, **Tchonguy** le mamelon, **Maldita** la princesse, **Emilie** Martinaas. On aura survécu et on est presque tous arrivé au bout maintenant !

Merci aux internes rencontrés ces dernières années :

Bien évidemment la dream team du premier stage : **Clari, Soso, Adri, Olive, Soso Beauty, Jeannette...** ce 1^{er} stage aura tissé de sacrés liens, pas prêts de se défaire hein ! Allez la bonne mineuh et parole valorisante !

La pdmsexxx : Seul gars au milieu de ces dames ahah mais on aura été une super team merci à vous les zouzs : **Manon, Pain-pain, Lele, Claire, Audie** tt. Merci au reste de la team PDMS !

Et les autres : **Jerry, Micka, Laura Edna, Qandil**, (pour ce super stage à Pellegrin..), **Jess** la mouraoooo dualipa, **Olive** le marseillais fraté, **Domi, Elodie, MagMag...** et j'en passe !

Enfin un gros merci à toutes les **équipes et lieux de stage** où j'ai pu passer vous m'avez tous appris et construit :

Merci à l'URC de **HL** : **Aude, Guillaume, Brubru, Vivi...** C'était dur... mais bon malgré tout !

Merci à la team de **Cadillac** : Super stage, superbes rencontres aussi bien personnelles que professionnelles : Merci **Ade, Christelle, Laurence** et les prep **Sophie, Philippe, Marie, Céline...** en espérant vous revoir bientôt !

Merci à la team de **Dax** : en particulier : à **Anne** et l'équipe de choc de la sté, de la douane et du bloc ! C'était bon de revenir à la maison et de manger dans ce self ! Bisou à Davinci !

Merci à la team de **Podensac** : avec the queen **Celine** your majesty ahah ! **Pascale Cindy Armelle** et **Laetitia** bises à mes petits vieux

Et bien sûr.... **Merci à la pharmacie de Bergonié** : vous m'avez un peu vu grandir et j'ai eu beaucoup de chance de faire mes premiers pas avec vous ! Aux pharmaciens : merci à **Catherine** pour ses conseils, son humour et son soutien sur cette rédaction de thèse. Merci à **Laura** pour m'avoir accordé un peu de temps pour avancer en ne s'épargnant pas. Merci à **Manon** pour ses conseils avisés perpétuels (depuis notre rencontre à quelques minutes de la première com orale de ma vie). Merci à **Edwige** pour sa cool attitude et à **Emilie** pour son professionnalisme. Impatient de bosser avec vous !

Et aux préparateurs : spéciale dédicace aux essais, dernier stage et je ne pouvais rêver mieux **Klarinette, Delpeyroux, Manoush, Jouly, Laura TT**, et bien sûr **Guignolus et ses puces**. Merci pour tout, pour le « cocooning » en ces dures périodes j'en avais besoin ! Vous êtes une super team. Et à tous les autres : **Muriel, Sev, Roulian, Laura, Pascale, Ramdam', Val', Magalie, Natacha...** Bref tout le monde !

UN GRAND MERCI !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des abréviations

AK : Anticancéreux

AM : Assurance Maladie (obligatoire)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de santé

ARS : Agences Régionales de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical rendu

ATC : Système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CESE : Conseil Economique, Social et Environnemental

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

C(R)LCC : Centre (Régional) de Lutte Contre le Cancer

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

CT : Chimiothérapie conventionnelle

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

EMA : European Medicines Agency

EME : Evaluation Médico-Economique

EMI : Ecart Médicament Indemnisable

ESPIC : Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif

FICHCOMP : Fichier Complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus de la tarification à l'activité

GHM : Groupe Homogène de malades

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute autorité de santé

HT : Hormonothérapie

IGAS : l'Inspection Générale des Affaires Sociales

INCa : Institut National de Cancérologie

INSEE : l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IT : Immunothérapie

ITK : Inhibiteur de protéine Tyrosine Kinase
IV : Intra-veineux
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LCC : Ligue Contre le Cancer
mAbs : Anticorps monoclonaux
M€ : Millions d'euros
Mds€ : Milliards d'euros
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation interne
MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
OCAM : Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie
OMS : Organisation Mondiale de la santé
ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PO : Per Os
PUI : Pharmacie à Usage intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SC : Sous-Cutanée
SMR : Service Médical Rendu
T2A : Tarification à l'Activité
TC : Thérapie Ciblée
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
URC : Unité de Reconstitution des Chimiothérapies

Table des matières

Introduction	18
1 ^{ère} Partie : Etat des lieux des coûts de prise en charge en oncologie et place des médicaments anticancéreux.....	21
I. L'économie de la santé, le système de soins et le médicament.....	21
I.1. Définitions	21
I.1.1. L'économie de la santé	21
I.1.2. La pharmaco-économie	22
I.1.3. Le système de santé français.....	22
I.2. Organisation générale et contexte actuel du système de santé français.....	23
I.2.1. Le financement du système de santé français.....	23
I.2.2. Un système de santé en crise	25
I.3. Les établissements de santé et le financement des soins hospitaliers.....	25
I.3.1. Les établissements de santé en France	25
I.3.2. Les financements hospitaliers et le médicament	26
I.3.2.1. Le financement des établissements de santé publics	26
I.3.2.2. La T2A et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information	28
I.3.2.3. Le financement des médicaments à l'hôpital : prix, contrôle et remboursement	29
I.3.2.4. Rôle de la PUI et du Pharmacien responsable dans la gestion des dépenses	35
I.3.2.5. Les médicaments génériques et biosimilaires.....	36
II. La situation économique en oncologie et l'augmentation des coûts de prise en charge....	39
II.1. Le contexte économique du cancer	39
II.1.1. Evolution de la prise en charge globale du cancer en France	40
II.1.2. Evolution de la demande : épidémiologie du cancer	41
II.1.3. Evolution de l'offre en cancérologie : ressources humaines et matérielles	42
II.1.4. Evolution des activités de cancérologie.....	43
II.2. Place des dépenses pharmaceutiques dans la prise en charge des malades en oncologie.....	44
II.2.1. Arsenal thérapeutique disponible en cancérologie en France	45
II.2.2. Le développement de la recherche et du « pipeline » des anticancéreux.....	47
II.2.3. Evolution des dépenses liées aux anticancéreux	49
II.2.4. Poids de l'innovation (molécules et stratégies) dans les dépenses pharmaceutiques	51
2 ^{ème} partie : Dépenses liées aux anticancéreux de la PUI de l'Institut Bergonié (CRLCC) entre 2008 et 2019	55
I. Contexte.....	55
II. Objectifs	56
III. Matériel et Méthode.....	57
III.1. Données de l'étude.....	57
III.1.1. Logiciel PHARMA®	57
III.1.2. Logiciel CHIMIO®	58
III.1.3. Collecte des données.....	59
III.1.4. Sources de données complémentaires	62

III.2. Méthodes : analyse et traitement des données.....	63
IV. Résultats.....	64
IV.1. Analyse globale de l'évolution des dépenses	65
IV.1.1. Evolution générale des dépenses en médicaments de la PUI.....	65
IV.1.2. Evolution des facteurs influençant l'offre de soin	68
IV.1.3. Evolution des facteurs influençant la demande de soin.....	70
IV.1.4. Evolution de l'activité oncologique	72
IV.1.5. Part des dépenses de la PUI dans le budget total de l'Institut Bergonié.....	75
IV.2. Analyse et dépenses des anticancéreux	76
IV.2.1. Part des anticancéreux dans les dépenses en médicaments de la PUI	76
IV.2.2. Evolution du nombre de DCI AK prescrites au cours du temps.....	77
IV.2.3. Evolution des dépenses en anticancéreux en fonction du type de molécule ...	80
IV.2.4. Impact des génériques et biosimilaires sur l'évolution des dépenses en anticancéreux	83
IV.2.5. Evolution des dépenses en AK en fonction de leurs classes ATC.....	85
IV.2.6. Molécules anticancéreuses injectables les plus coûteuses	89
IV.3. Evolution des dépenses en fonction du statut de financement hospitalier	91
IV.3.1. Analyse générale de l'évolution des dépenses des différents modes de financement au cours du temps	92
IV.3.2. Analyse de l'évolution des dépenses de la liste en sus (hors-T2a)	95
IV.3.3. Analyse de l'évolution des dépenses des ATU	102
IV.3.4. Analyse de l'évolution des dépenses de rétrocession	106
3 ^{ème} partie : Discussion, perspectives.....	111
I. Mise en perspective des résultats.....	111
I.1. Evolution de l'offre de soins de l'Institut Bergonié par rapport au niveau national ..	111
I.2. Evolution des dépenses en médicaments de l'Institut Bergonié par rapport au niveau national	113
II. Limites de l'analyse	117
III. Perspectives.....	118
III.1. Pour le pharmacien responsable au sein de son établissement	118
III.2. Perspectives pour le système de santé et l'AM.....	124
Conclusion	126
Références bibliographiques	128
Annexes	133
Serment De Galien.....	139

Table des illustrations

Figure 1 : Fixation du prix d'un médicament en France.....	33
Figure 2 : Représentation de l'arsenal thérapeutique anticancéreux selon l'INCa.....	46
Figure 3 : Croissance du portefeuille de produits oncologiques en R&D phase avancée entre 2005-2015.....	48
Figure 4 : Capture d'écran du logiciel PHARMA® pour effectuer une requête dans le module éditions statistiques.....	60
Figure 5 : Capture d'écran du logiciel CHIMIO® pour effectuer une requête dans le module questions.....	60
Figure 6 : Evolution des dépenses totales en médicament de la PUI au cours du temps.....	65
Figure 7 : Evolution de la capacité d'accueil en fonction du temps.....	68
Figure 8 : Evolution des ressources humaines en fonction du temps.....	69
Figure 9 : Evolution du nombre de patients traités par domaine d'activité au cours du temps.....	70
Figure 10 : Evolution de la file active de patients traités par anticancéreux au cours du temps.....	71
Figure 11 : Evolution du nombre de séances de chimiothérapie au cours du temps.....	72
Figure 12 : Evolution du nombre de patients traités par chimiothérapie IV en HDJ par rapport au nombre total de patients traités par chimiothérapie IV.....	73
Figure 13 : Evolution du nombre de poches de perfusion préparées au cours du temps.....	73
Figure 14 : Evolution du coût d'une préparation au cours du temps.....	74
Figure 15 : Nombre de préparation par patient et nombre de séances par patient au cours du temps.....	74
Figure 16 : Evolution de la part représentée par les dépenses en médicaments de la PUI au sein des dépenses totales de l'Institut Bergonié entre 2016 et 2020.....	76
Figure 17 : Evolution de la part des AK dans les dépenses totales en médicaments au cours du temps.....	77
Figure 18 : Evolution du nombre de DCI prescrites et de nouvelles DCI apparues au cours du temps.....	78
Figure 19 : Evolution des dépenses en fonction du type d'anticancéreux au cours du temps.....	81
Figure 20 : Evolution de la part des différents types d'AK dans les dépenses totales en médicaments au cours du temps.....	82
Figure 21 : Evolution du nombre cumulé de génériques disponibles à l'Institut au cours du temps.....	83
Figure 22 : Evolution des dépenses en AK en fonction des classes ATC au cours du temps.....	87

Figure 23 : Evolution de la part des classes ATC formant le top 5 des plus fortes dépenses en AK entre 2008 et 2019.....	88
Figure 24 : Evolution des dépenses en fonction des différents statuts des médicaments au cours du temps.....	92
Figure 25 : Evolution des dépenses des molécules bénéficiant d'une ATU au cours du temps	93
Figure 26 : Evolution de la part représentée par chacun des modes de financement hospitalier au cours du temps.....	94
Figure 27 : Evolution de la part représentée par les AK sur les dépenses en sus de la T2A au cours du temps.....	95
Figure 28 : Part représentée par les DCI générant le plus de dépenses sur la liste en sus en 2008 et 2019	97
Figure 29 : Evolution des dépenses en AK (mAbs et IT) inscrits sur la liste hors-T2A au cours du temps.....	98
Figure 30 : Evolution des dépenses de 4 molécules "exemplaires" au cours du temps.....	99
Figure 31 : Evolution du nombre de patients traités par une molécule de la liste en sus au cours du temps.....	101
Figure 32 : Evolution du nombre de patients sous ATU au cours du temps	102
Figure 33 : Evolution des dépenses des AK en ATU au cours du temps (intra-hospitalier et rétrocession)	103
Figure 34 : Evolution des dépenses en ATU intra-hospitalière en fonction de la classe ATC en 2008 et 2019	105
Figure 35 : Evolution des dépenses totales de la rétrocession au cours du temps.....	106
Figure 36 : Evolution du nombre de patients en rétrocession (total et pour produit AK) au cours du temps.....	107
Figure 37 : Evolution du chiffre d'affaires de la rétrocession et part de ses différentes composantes (AK, ATU).....	107
Figure 38 : Evolution de la part dans les dépenses des principales classe ATC de la rétrocession.....	109
Figure 39 : Evolution de l'ONDAM entre 2008 et 2019.....	116
Figure 40 : Le modèle des 5 forces de Porter	122

Table des tableaux

Tableau 1 : Description des variables extraites	61
Tableau 2 : Représentation de l'agencement des données dans le tableur Excel® (Paclitaxel)	64
Tableau 3 : Apparition et catégorisation des nouvelles DCI au cours du temps	79
Tableau 4 : Evolution des dépenses du Rituximab et Trastuzumab entre 2008 et 2019.....	85
Tableau 5 : palmarès (top 5) des DCI les + coûteuses par année.....	90
Tableau 6 : Biothérapies responsables des plus hauts coûts et laboratoire exploitant de l'AMM en 2019	91
Tableau 7 : Résumé des taux de croissance annuels en lien avec l'offre, la demande et l'activité de l'IB.....	112
Tableau 8 : Résumé des taux de croissance annuels des dépenses en AK obtenu sur l'IB	114

Introduction

« *Le cancer coûte de plus en plus cher* » (1), « *l'inquiétante explosion des coûts du cancer en France* » (2) ou encore « *Cancer : comment faire face à l'explosion des coûts ?* » (3) sont trois exemples de titres d'articles parus en février 2020, que l'on peut retrouver dans la presse française grand public. Les médicaments anticancéreux (AK) et leur prix sont pointés du doigt (bien qu'ils ne soient pas les seuls coupables désignés).

En effet, il existe aujourd'hui une controverse sur les prix des médicaments au sein du débat public, en particulier en cancérologie. L'argumentaire principal de ces articles : une étude (4) menée par le cabinet Asterès¹ financée par l'Institut International de Cancérologie de Paris et commandée par son fondateur, le Professeur David Khayat (à l'origine du plan cancer en 2003). L'objectif de cette étude était de fournir une estimation de l'ensemble des coûts du cancer en France pour l'année 2017. Elle visait ainsi à réactualiser le rapport « *Analyse économique des coûts du cancer en France* » (5) publié par l'Institut National du Cancer (INCa²) en 2007 (à l'époque déjà sous la direction du Pr Khayat). Elle adopte la même méthodologie et un raisonnement similaire fondé sur des données publiques. Ce faisant, au-delà de l'estimation pour l'année 2017, cette étude rend possible une comparaison des coûts du cancer sur un intervalle de plus de 10 ans – les chiffres du premier rapport étant fondés sur l'année 2004.

Ainsi, le cancer a coûté 28 milliards d'euros (Mds€) en 2017, soit une augmentation de près de 8 Mds€ par rapport à 2004. Sans réelle surprise, les dépenses liées aux soins (hospitalisations, médicaments etc.) pèsent le plus lourdement dans la balance. Elles ont augmenté de 50% par rapport à 2004 et atteignent 16,5 Mds€ en 2017. « *La hausse s'explique par l'apparition de traitements plus efficaces mais aussi plus chers et par un plus grand nombre de patients traités* », décrypte Nicolas Bouzou (Président du cabinet Asterès). Il nous offre les possibles premières pistes pour expliquer cette augmentation. Ces dépenses ont été scindées en deux dans l'étude avec d'un côté le coût direct de la maladie (18,3 Mds€) et de l'autre son coût indirect (9,7 Mds€). Pour calculer le coût direct du cancer, il a fallu ajouter aux dépenses liées aux soins citées précédemment, les montants alloués aux politiques de prévention (139 millions- M€ pour lutter contre le tabagisme ou l'alcoolisme), de dépistage (172 M€ pour financer mammographies et kits pour le cancer du côlon) ou de la recherche publique (694 M€). En ce qui concerne le coût indirect, les pertes économiques liées aux décès précoces ont été mesurées : « *nous avons utilisé une notion clé en économie de la santé, celle des années de vie perdues.* » Ainsi, les 2,3 millions (M) d'années de vie perdues en 2017 représentaient une perte de 9,7 Mds€ selon cette étude. Malgré cette dichotomie et cette approche globale d'évaluation des coûts (la plus exhaustive possible), les principales causes demeurent représentées par l'augmentation de l'incidence des cancers, aujourd'hui mieux dépistés et mieux traités, mais également par la flambée des prix des médicaments AK. En particulier, l'arrivée de vagues d'innovations thérapeutiques en oncologie qui interroge la rationalité des prix et la soutenabilité budgétaire des systèmes d'assurance maladie (AM), faisant dangereusement planer le risque d'une « *médecine à deux vitesses* ». Effectivement,

¹ <https://asteres.fr/>

² <https://www.e-cancer.fr/>

cette augmentation risque bien de remettre en cause l'accès équitable aux traitements en France, qui est un des piliers de la cohésion sociale.

Comme le Pr Khayat, d'autres voix ont déjà tenté d'alerter sur l'explosion des coûts, et notamment de ceux des médicaments : l'hématologue Jean-Paul Vernant en 2016 (6) à travers une pétition (signée par plus de 110 oncologues) ; ou encore la Ligue Contre le Cancer³ et le Conseil économique, social et environnemental (CESE⁴) en 2017 (7)(8). Mais tous ces actes sont restés vains. Il semble pourtant y avoir urgence notamment à travers l'exemple outre-manche du Royaume-Uni, où le refus de rembourser certaines molécules onéreuses hante l'actualité. Nous pouvons citer l'exemple du Kadcyra® en 2015 jugé trop coûteux pour le bénéfice apporté par année de qualité de vie gagnée (90.000 livres par patiente, soit plus de 120.000 euros, pour un traitement d'un an) par l'équivalent de la sécurité sociale Anglaise (National Health Service) (9).

A l'aube de la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030, qui prendra la suite des trois premiers plans cancer (et dont la mise en œuvre a été retardée en raison de la pandémie de Covid-19), ce projet de thèse d'exercice de Pharmacie s'est intéressé à l'analyse de l'évolution des dépenses en médicaments AK au sein d'un Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) : l'Institut Bergonié. Partant ainsi, des controverses au sein de l'opinion publique, de la sonnette d'alarme tirée par plusieurs professionnels du domaine et du constat local sans équivoque d'une explosion du budget au sein de notre Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ces dernières années. Nous avons à notre tour souhaité analyser les mécanismes d'évolution des dépenses et l'imputabilité des médicaments AK innovants (et de leur prix) dans leur croissance.

Dans une première partie, nous réaliserons l'état des lieux bibliographiques de cette controverse des prix des médicaments AK, après quelques définitions et rappels de notions sur les financements de la santé en France. Cette première partie sera aussi pour nous l'occasion de revoir les différents modes de financement des médicaments à l'hôpital (notamment au travers des différents statuts qu'ils peuvent avoir), ainsi que les systèmes de régulation et d'encadrement de leur prix. La recherche bibliographique sera présentée à différents niveaux autour de la thématique générale du cancer et de son économie. L'objectif de cette démarche sera de rechercher quelles explications ou hypothèses sont mises en avant dans la littérature pour expliquer cette croissance des dépenses. Cette revue nous donnera aussi l'opportunité d'étudier l'évolution des traitements AK, donc d'évaluer l'offre disponible aujourd'hui ainsi que la demande autour de ces traitements (évolution de l'incidence, évolution des thérapeutiques, place de l'innovation etc.).

³ <https://www.ligue-cancer.net/>

⁴ <https://www.lecese.fr/>

Dans une seconde partie, nous présenterons l'étude pharmaco-économique rétrospective (de 2008 à 2019) réalisée sur l'Institut Bergonié. En partant du postulat de l'augmentation des dépenses observée et décrite, nous réaliserons un focus sur l'évolution des dépenses engendrées par les médicaments AK. Puis nous émettrons diverses hypothèses qui seront alors testées statistiquement afin de mettre en évidence certaines caractéristiques de l'évolution des dépenses et tenter d'en découvrir les facteurs responsables et pesant le plus dans la balance. Nous aborderons inmanquablement la thématique des innovations (nombreuses en cancérologie) via leur accès facilité à l'hôpital, ainsi que l'impact budgétaire qu'elles représentent.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous discuterons ces résultats en les comparant aux chiffres nationaux et nous tenterons d'en extraire les informations essentielles. Pour conclure, nous ouvrirons le débat sur les solutions qui s'offrent à notre système de soin afin de ne pas courir à sa perte. Puis nous mettrons en évidence les bénéfices que peut tirer un Pharmacien Hospitalier responsable dans l'anticipation éventuelle des dépenses prévisionnelles auxquelles il peut s'attendre en observant son catalogue de médicaments à un instant t.

1^{ère} Partie : Etat des lieux des coûts de prise en charge en oncologie et place des médicaments anticancéreux

En préambule de la présentation de notre analyse, cette première partie a pour but de rappeler des notions d'économie de la santé, d'organisation et de fonctionnement du système de santé et des soins hospitaliers en France. Ces notions sont primordiales dans la compréhension des enjeux de ce travail. Dans un second temps nous nous intéresserons au contexte économique de la prise en charge du cancer et son évolution ces dernières années à travers une revue de la littérature axée notamment sur la controverse des prix des anticancéreux (AK).

I. L'économie de la santé, le système de soins et le médicament

I.1. Définitions

I.1.1. L'économie de la santé

Elle se consacre à l'étude de la santé en s'intéressant particulièrement à l'organisation du système de santé et de la protection sociale ainsi qu'aux déterminants de l'offre et de la demande de soins (10). Si l'économie de la santé partage avec d'autres secteurs de l'économie de nombreuses particularités (elle appartient en effet au domaine de la science économique), elle se distingue aussi par des caractéristiques économiques inhabituelles. Parmi elles, l'étendue de l'intervention de l'État (comme nous le verrons plus loin), la présence d'un marché très particulier présentant de nombreux monopoles ; la présence dominante de l'incertitude à tous les niveaux (du caractère aléatoire des pathologies à la compréhension des modes d'action des traitements et leur variabilité chez des individus variés, en passant par les besoins futurs en service de santé...) ; l'écart important de connaissance entre les professionnels de santé (« prestataires » de services médicaux) et les patients (« consommateurs » de ces services) qui ne possèdent pas toute l'information et la connaissance nécessaires à une prise de décision éclairée et doivent s'en remettre aux professionnels. Sans oublier que ces mêmes patients qui consomment les services, ne les financent pas directement. In fine, il existe des phénomènes d'externalité qui s'exercent sur ce marché qui sont loin d'être négligeables (11)(12). On attribue une double filiation à cette discipline : la gestion et la médecine. Elle s'illustre en France par la création en 1955 du premier centre de recherche en économie de la santé : division d'économie médicale du CREDOC (13).

L'article de Kenneth Arrow de 1963 : « Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care⁵ » (14) est considéré comme l'article fondateur de cette discipline. Kenneth J. Arrow a d'ailleurs reçu, avec J. Hicks, le prix Nobel d'économie 1972. Cet article, publié dans l'American Economic Association Review, est bien considéré comme un article fondateur de l'économie de la santé. Il analyse les spécificités des soins médicaux, notamment l'existence d'incertitudes sur l'incidence de la maladie et la qualité des traitements. Il souligne également la nécessité, en raison de ces spécificités, de s'écarter des outils classiques d'analyse des

⁵ Incertitude et économie du bien-être des soins médicaux

marchés de biens et services. Le champ d'application sera ici limité aux services de santé : les services thérapeutiques ou préventifs, les soins médicaux ou chirurgicaux et les soins pharmacologiques. Sans l'augmentation perpétuelle de ces dépenses de santé et ce, de manière plus rapide que la richesse nationale, l'économie de la santé n'aurait certainement jamais existé et n'aurait surtout pas connu l'expansion qu'elle connaît actuellement. Ces dépenses apparaissent comme la résultante de l'essor technologique considérable de la médecine et la pharmacie et de la demande toujours croissante de la population (15)(16).

En définitive, l'économie de la santé peut être vue comme la discipline qui a pour rôle de « contrôler » les coûts d'une médecine toujours plus efficace et à la recherche d'innovation, à laquelle la population recourt de plus en plus souvent (16).

I.1.2. La pharmaco-économie

La pharmaco-économie est une branche de l'économie de la santé qui va s'intéresser aux aspects économiques des médicaments ou des services pharmaceutiques. Une analyse pharmaco-économique est une évaluation économique dont au moins une des options étudiées est de nature pharmacologique.

La consommation de produits pharmaceutiques (au même titre que celle de services de soins de santé en général) connaît depuis quelques années une augmentation continue due à l'apparition de nouvelles thérapies. Dans ce contexte, il est devenu indispensable pour l'industrie pharmaceutique de prouver la nécessité d'un nouveau produit aux autorités responsables de la mise sur le marché de nouveaux médicaments, mais surtout aux autorités décidant de l'inscription des médicaments à un formulaire de remboursement.

En effet, appartenant à la recherche évaluative, la pharmaco-économie cherche également à identifier, mesurer et évaluer les traitements pharmacologiques. Elle a pour objectif de fournir des informations pertinentes aux décideurs du secteur de la santé à qui elle s'adresse. Mais elle n'est qu'un outil d'aide à la décision et d'information et ne se substitue en aucun cas aux cadres réglementaires. Elle se compose de différents types d'évaluation (que nous ne développerons pas ici) parmi lesquelles l'analyse coût-efficacité (17).

Dans ce projet de thèse, nous avons mené une analyse se rapprochant du type « coût de la maladie ». Ce type d'analyse n'est que partiel, car une évaluation pharmaco-économique compare différentes stratégies et le fait en général du point de vue des coûts et des conséquences, pour être considérée comme complète. Néanmoins, ce type d'évaluation apporte une première prise de conscience de certains faits. Elle nous permet d'appréhender les dynamiques d'évolution des dépenses et de nous situer par rapport au niveau national.

I.1.3. Le système de santé français

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁶, un système de santé se définit comme « *l'ensemble des organisations, des institutions et des ressources dont le but est*

⁶ <https://www.who.int/fr>

d'améliorer la santé [...] il inclut toutes les activités dont le but essentiel est de promouvoir, restaurer ou entretenir la santé. [...] Les systèmes de santé remplissent principalement quatre fonctions essentielles : la prestation de services, la création de ressources, le financement et la gestion administrative » (18).

Le système de santé français peut compter sur de multiples structures : ambulatoires pour les soins dits « de ville », sanitaires pour la prise en charge hospitalière et médico-sociales et sociales pour des publics dits « fragiles » (âgés ou handicapés). Chaque patient est libre de choisir son médecin traitant, son établissement de santé, sa structure d'hébergement et ce, dans le secteur public comme dans le secteur privé. Nous parlons de liberté de choix. Ce système de santé français, malgré son apparente liberté, est régi par différents acteurs et pilotages parmi lesquels :

- Au niveau national : l'Etat. Il intervient directement au travers de sa politique de santé, mais aussi dans l'organisation de l'offre de soin et dans son financement à travers les ministères (Ministères chargés des Solidarités et de la santé, de l'action et des comptes publics). Leurs missions sont vastes : pilotage et mise en œuvre des politiques de santé publique, de veille et sécurité sanitaire, supervision des établissements de soins, formation des professionnels de santé, soutien financier, fixation des tarifs de prestation et maîtrise des coûts en santé par tutelle des organismes d'assurance maladie. Chaque année le parlement vote la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) qui définit l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) intégrant les soins de ville, hospitaliers et médico-sociaux. Parmi les actions notables, nous retrouvons aussi la fixation des prix des médicaments et des dispositifs médicaux sur la base des propositions de la Haute Autorité de Santé (HAS). Des corps de contrôles comme la Cour des Comptes ou l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sont chargés de vérifier l'exécution de la LFSS.
- Au niveau régional : les Agences Régionales de Santé (ARS). Elles coordonnent les préventions, les soins et l'accompagnement. Elles sont chargées de mettre en œuvre la politique de santé nationale qu'elles déclinent et adaptent à leurs caractéristiques régionales.
- D'autres acteurs interviennent, comme des agences ou établissements de l'Etat (Agence de biomédecine, Etablissement Français du sang...) ou encore les ordres et les syndicats de professionnels de santé⁷.

I.2. Organisation générale et contexte actuel du système de santé français

I.2.1. Le financement du système de santé français

Le financement de la santé peut être vu par deux angles d'approche distincts mais complémentaires :

⁷ D'après le Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale = CLEIS

- Les dépenses du système : il s'agit dans ce cas de déterminer la participation des différents agents (Etat, AM obligatoire, OCAM, ménages) au financement des biens et services médicaux consommés.
- Les recettes du système, autrement dit aux différentes sources de financement des différents acteurs.

Dans ce travail, nous nous intéresserons aux dépenses du système. Quatre agents participent au financement du système de santé :

- L'Assurance Maladie obligatoire (AM),
- Les Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie (OCAM),
- Les ménages,
- Et l'Etat, notamment par le biais des collectivités locales.

Leur part respective dans le financement du système de santé est très variable mais c'est l'Assurance Maladie obligatoire qui est l'agent principal de financement.

En France, le financement du système de remboursement des frais médicaux est représenté par la Sécurité sociale (19). Elle s'organise en deux étages principaux : les régimes obligatoires et les régimes complémentaires⁸.

Les trois principaux régimes de base de la sécurité sociale sont le régime général, le régime agricole et le régime des travailleurs indépendants. A ces trois régimes s'ajoutent une multitude de petits régimes spéciaux. L'AM obligatoire dans sa globalité est donc la somme des assurances maladie des différents régimes. Les principaux régimes de sécurité sociale sont regroupés au sein de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) dont le rôle est notamment de fixer le taux de prise en charge des soins (*annexe 1*).

L'assurance maladie couvre par exemple la prise en charge des prestations suivantes, si elles sont inscrites à la nomenclature des prestations remboursables :

- Les soins et traitements hospitaliers dans les établissements publics ou privés de santé, de réadaptation ou de rééducation ;
- Les médicaments, les appareils médicaux et les prothèses prescrits par ordonnance et figurant sur les listes de produits remboursables ;

Les régimes complémentaires sont eux représentés par les mutuelles et assurances privées ou les institutions de prévoyance.

Bien qu'il repose sur une obligation d'adhésion et de cotisation et donc, sur une solidarité large (basée sur des contributions relatives aux revenus), le système de santé français doit sans cesse s'adapter pour répondre aux enjeux démographiques, épidémiologiques et sociétaux. De nature très avantageuse pour sa population il engage cependant aujourd'hui, et ce depuis de nombreuses années, des sommes faramineuses dans la garantie d'une prise en charge optimale des patients.

⁸ NB. : *La Sécurité sociale est souvent confondue avec l'Assurance Maladie, qui n'en est pourtant qu'une composante.*

I.2.2. Un système de santé en crise

Depuis les années 1970, la Sécurité sociale a connu beaucoup d'années déficitaires. Cela s'explique par une augmentation plus rapide des dépenses de santé (maladies, accidents du travail et maladies professionnelles, retraites, familles, vieillesse) que des recettes qui les financent (cotisations sociales et différentes contributions dont la contribution sociale généralisée) (20).

De nos jours, le ralentissement de l'activité économique et les difficultés financières des systèmes de protection sociale ont conduit les pouvoirs publics à rechercher de nouvelles solutions pour maîtriser les dépenses de santé (21). Cette maîtrise des dépenses est devenue le principal objectif poursuivi par les autorités publiques. Le débat sur la santé tend à être réduit aux enjeux économiques de la branche assurance maladie de la Sécurité sociale. Les économistes doivent désormais fournir les outils d'analyse nécessaires à cette entreprise. Mais les spécificités du système de santé sont à l'origine d'une rencontre parfois difficile entre la logique de la discipline économique et celle du domaine de la santé, qui peuvent bien souvent apparaître comme incompatibles. Les politiques de santé ont ainsi connu, durant ces dernières années, de profondes transformations pour tenter d'endiguer ces dépenses tout en assurant une prise en charge optimale des patients. Il s'agit de l'exigence, désormais bien connue, d'efficacité des soins et du système de santé. Et si l'on en croit le dernier « tableau de l'Economie Française »⁹ de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) paru en 2020, la situation tend à s'améliorer depuis quelques années avec un ralentissement de la croissance de la Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM).

Malgré cela, nous ne cessons d'entendre de toute part que le domaine de la santé et le monde médical sont en souffrance. Ils connaissent une véritable crise économique, avant tout, ayant des répercussions sur l'ensemble de la chaîne : personnel, locaux, matériels, équipements et au bout, la prise en charge du patient. L'hôpital public français, aux premières loges face à cette crise, apparaît comme le représentant désigné de cette souffrance (22).

I.3. Les établissements de santé et le financement des soins hospitaliers

I.3.1. Les établissements de santé en France

Ils appartiennent au même titre que les professionnels de santé qui y travaillent à l'offre de soin. Les établissements de santé couvrent des champs d'intervention différents, (hospitalier ou médico-social), avec des statuts qui peuvent être publics ou privés.

Nous retrouvons différentes catégories avec des établissements publics, des établissements de santé privés d'intérêt collectif conventionnés-ESPIC (comme par exemple les hôpitaux privés, les CLCC ou de dialyse) et enfin des établissements privés à but lucratif.

⁹ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277750?sommaire=4318291#documentation>

Tous délivrent des soins généraux (médecine, chirurgie, obstétrique - MCO) et/ou plus spécialisés (psychiatrie et santé mentale) en assurant le diagnostic, la surveillance et le traitement des malades, des blessés et des femmes enceintes...

I.3.2. Les financements hospitaliers et le médicament¹⁰

Comme nous l'avons vu en introduction, les établissements hospitaliers et les médicaments sont très souvent mis en cause dans la croissance des dépenses. D'après les études menées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et le LEEM (Les Entreprises du médicament), les versements aux hôpitaux publics et privés représentent la part majoritaire (53,5%) des prestations de l'Assurance Maladie pour l'année 2019 avec 85,9M€. En deuxième position avec 20,3M€, la part des médicaments (constituée des remboursements de médicaments de ville et hospitaliers, et comparée à l'ensemble des prestations de l'Assurance Maladie du régime général) représente 16.5% des prestations (avec une croissance de 2.5% comparé à 2018).

I.3.2.1. Le financement des établissements de santé publics

En tant qu'ESPIC, depuis la loi dite « Hôpital, patients, santé et territoires »¹¹ (HPST) de 2009, l'Institut Bergonié participe aux missions de services publics. Ces établissements sont gérés par une personne morale de droit privé - une association, une fondation, une congrégation ou une mutuelle. Leur comptabilité est de droit privé et les bénéfices dégagés sont intégralement réinvestis dans l'innovation et le développement de nouveaux services au bénéfice des patients. En revanche, leur mode de financement est le même que celui des hôpitaux publics, et ils en partagent les valeurs et les principes. S'ils ne sont pas soumis aux règles de la comptabilité publique et des marchés publics, les ESPIC doivent cependant disposer de comptes certifiés. Les ARS ont ainsi pour mission de surveiller la situation financière des ESPIC (de la même manière que celle des établissements publics).

Ce financement s'effectue selon différentes modalités :

- Tarifs forfaitaires à l'activité
- Dotations ou forfaits annuels,
- Ou facturation de produits de santé...

Il mobilise plusieurs acteurs : le ministère qui définit le cadre selon les politiques publiques en place, l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH¹²), en charge de la mise en œuvre technique et les ARS qui procèdent à la notification des crédits.

¹⁰ Pour cette partie de nombreuses informations ont été tirées du site officiel du ministère de la solidarité et de la santé de <https://solidarites-sante.gouv.fr/>

¹¹ LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475/>

¹² ATIH met à disposition l'ensemble des textes en rapport avec les modalités de financement et produit les montants relatifs à ces modalités de financement (tarifs, dotations et forfaits annuels). Par exemple en MCO, la définition des différentes prestations servant à financer l'activité : les tarifs, les

Jusqu'en 2003, les établissements de santé connaissaient des modes de financements différents selon leur nature juridique. Malencontreusement, cela a donné lieu à une disparité trop importante entre établissements publics d'un côté et privés (à but non lucratif ou lucratif) de l'autre. Les conséquences ont été une complexification des dispositifs de contrôle des financements et une comparaison difficile des coûts entre les deux secteurs. Elles sont ainsi incompatibles avec les exigences des instances de contrôle et régulation.

La loi du 27 juillet 1999¹³ portant sur la création de la Couverture Maladie Universelle (CMU) a alors permis le lancement d'une expérimentation : c'est ainsi qu'à compter du 1er janvier 2000, de nouveaux modes de financement des établissements de santé, publics et privés, basés sur une tarification à la pathologie ont vu le jour. Cet objectif a été repris en 2002 dans le plan « Hôpital 2007 » et a donné naissance à la tarification à l'activité (T2A).

Ainsi, depuis 2004, la T2A constitue le mode unique de financement pour les activités de MCO pour tous les établissements de santé (publics et privés). Les ressources sont désormais calculées à partir d'une mesure de la nature et du volume des activités (et non plus sur une autorisation de dépenses). Elle suit donc l'activité produite, conduisant à une estimation de recettes.

L'objectif est double : une juste redistribution des moyens entre établissements et une maîtrise des dépenses.

Un nombre important de missions assurées par les établissements de santé apportent également des financements supplémentaires¹⁴. En effet, il est apparu nécessaire de maintenir un financement spécifique pour certaines missions assurées par les établissements de santé, indispensables à l'amélioration directe de l'état de santé de la population mais ne pouvant être financées à l'activité.

C'est pour cela qu'a été créée, au sein de l'ONDAM, la dotation nationale de financement pour :

- Les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation interne (MIGAC). Parmi elles, nous retrouvons les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) entre autres. Ces financements concernent en fait les activités difficilement identifiables par patient (actions de prévention ou de dépistage, par exemple) ou nécessitant une permanence quel que soit le niveau effectif d'activité (SAMU, centres antipoison, équipes mobiles de liaison...). Ces missions sont clairement identifiées et rémunérées par établissement, d'après une liste nationale fixée annuellement par arrêté.

listes des éléments facturables en sus, les notices techniques relatives à la tarification des prestations hospitalières...

¹³ <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000198392/>

¹⁴ Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)

- Certaines activités spécifiques comme les urgences, la coordination des prélèvements d'organes et les greffes font l'objet d'un financement forfaitisé. Les coûts fixes de ces activités sont financés par des forfaits annuels (près d'1 Md€ d'euros par an pour l'ensemble).

D'autres budgets financent également les établissements de santé dont le Fonds d'Intervention Régional (FIR) en est un exemple. Les ARS réalisent le cadrage et le suivi de ces enveloppes ainsi que les dotations transmises par l'AM. Elles les redirigent ensuite entre les établissements en les priorisant au regard notamment des objectifs du Projet Régional de Santé.

Le cadre budgétaire d'un établissement est basé sur l'Etat des Prévisions de Recettes et de Dépenses (EPRD¹⁵) et sur le Plan global de financement pluriannuel (PGFP¹⁶) dans lequel le pharmacien responsable de la PUI est sollicité.

1.3.2.2. La T2A et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Comme nous l'avons vu, la T2A est désormais le mode de financement unique s'appliquant dans tous les établissements, quelles que soient les modalités des activités de soins (hospitalisation avec ou sans hébergement, hospitalisation à domicile, consultations et soins externes). Avec la T2A, le financement de l'hôpital se fait selon le nombre et le type de séjours qu'il prend en charge.

La T2A va donc consister à fixer un prix codifié pour chaque maladie et les soins apportés en lien. Pour cela, elle compte sur le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) auquel est associé un (ou parfois plusieurs) « groupe(s) homogène(s) de séjour » (GHS).

Ceux-ci conditionnent le tarif de prise en charge par les régimes d'assurance maladie. Ces tarifs sont majorés ou minorés selon la durée effective du séjour du patient et de sa pathologie.

Il existe 2584 GHM (source : ATIH 2019) auxquels correspond pour chacun un tarif. Chaque année, une grille tarifaire est publiée. En ce qui concerne la chimiothérapie, 15 GHM existent pour 21 GHS associés (ATIH 2019).

Certains médicaments onéreux et dispositifs médicaux, n'étant pas couverts par le forfait T2A, sont pris en charge en sus des tarifs de prestations. Nous introduisons ici le concept de « liste en sus » ou « hors-GHS » ou encore plus communément appelé « Hors-T2A ». Cette liste fait l'objet de mises à jour régulières, par arrêté du ministre en charge de la santé et sur recommandations du conseil de l'hospitalisation. L'administration des molécules onéreuses doit toujours répondre à des référentiels de bonnes pratiques, dans le cadre de contrats de bon usage. Ce qui nous amène donc au financement des médicaments à l'hôpital.

¹⁵ Outil d'analyse financière, projection financière sur l'année

¹⁶ Plan fixé par un directeur d'établissement dictant les orientations pluriannuelles de ses finances

I.3.2.3. Le financement des médicaments à l'hôpital : prix, contrôle et remboursement

Le financement des médicaments administrés aux patients lors d'un séjour en établissement de santé est assuré selon plusieurs modalités. Ces modalités définiront un statut au médicament, relié à une prise en charge spécifique. Pour être achetés et utilisés à l'hôpital, les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette liste est établie par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la HAS.

En définitive, à l'hôpital quatre modes de financement des médicaments coexistent :

- **L'intra-GHS** : le cas général représentant les médicaments du "tout venant". Leur coût est intégré dans le tarif des prestations d'hospitalisation, à savoir dans les GHS. Ainsi, le coût des médicaments administrés aux patients lors d'un séjour hospitalier est pris en charge par l'établissement. Celui-ci reçoit de l'AM un forfait qui comprend notamment le coût de ces médicaments dans le cadre des GHS. Mais pour certains médicaments innovants et onéreux, dont l'utilisation chez les patients est trop hétérogène pour qu'ils soient intégrés au sein d'un GHS, il existe un dispositif dérogatoire.
- **La liste en sus ou Hors-T2A** : parallèlement à la mise en place de la T2A, pour la prise en charge des médicaments innovants les plus onéreux (instituée par la LFSS pour 2004) la « liste en sus » permet aux établissements de santé de facturer à l'assurance maladie certaines spécialités pharmaceutiques en sus des tarifs des séjours hospitaliers (ou GHS) et d'obtenir leur remboursement à 100 %. Ce remboursement est conditionné à une déclaration de chaque établissement basée sur des recommandations de bon usage que nous détaillerons plus loin.

Ce mode de financement est perçu comme essentiel à la diffusion des traitements innovants et onéreux à l'hôpital. Sans cela, ils ne seraient pas prescrits dès lors que leur coût est trop élevé pour qu'ils soient intégrés dans le forfait de GHS ou pris en charge sur les fonds propres de l'établissement. Les représentants des fédérations hospitalières ont souligné l'intérêt majeur de ce dispositif afin d'éviter toute perte de chance pour les patients et des ruptures d'équité dans la prise en charge des soins. Cette liste est fixée par arrêté du Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale et précise les seules indications concernées, conformément à l'article L. 162-22-6 du Code de la Sécurité Sociale¹⁷ (CSS). En effet, seules certaines indications innovantes et bien définies d'une molécule seront prises en charge dans ce dispositif dérogatoire.

¹⁷ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031929548/

Jusqu'en 2016, l'inscription à la liste en sus faisait l'objet d'une simple recommandation. Le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016¹⁸ a fixé la procédure, les conditions d'inscription et les conditions de radiation qui sont désormais plus strictes afin d'éviter tout détournement.

- **Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)** : Certaines spécialités ne bénéficiant pas d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent, à titre exceptionnel, faire l'objet d'une ATU délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elles doivent être destinées à traiter des maladies graves ou rares en l'absence de traitement approprié et lorsque la mise en œuvre de ce traitement ne peut être différée.

Les médicaments faisant l'objet d'une ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé au sein desquels ils sont soit administrés à un patient au cours d'une hospitalisation soit, dans certaines conditions, délivrés par les PUI dûment autorisées (rétrocédés, voir ci-après).

Il en existe deux catégories : ATU de cohorte (sollicitées par le laboratoire à la suite d'une demande d'AMM déposée et sur la base de résultats d'essais cliniques probants) et ATU nominatives (demandées par un médecin pour un patient désigné, sur la base des connaissances scientifiques en l'état). Une ATU est accordée pour une durée déterminée qui ne peut dépasser un an mais peut être renouvelable.

Les ATU sont prises en charge à 100% par l'AM. Elles sont fournies à l'établissement par le laboratoire titulaire du droit d'exploitation, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par lui-même.

Cependant ce dispositif a connu un changement avec la la Loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 n° 2020-1576 du 14 décembre 2020¹⁹. Nous reviendrons sur cette réforme dans la 3ème partie de cette thèse.

- **La liste Rétrocession** : certains établissements de santé disposant d'une PUI sous réserve d'une autorisation délivrée par l'ARS, peuvent dispenser des médicaments aux patients non hospitalisés, les patients ambulatoires. Ces médicaments sont dits « rétrocedés » par les PUI. Conformément à l'article L.5126-4 du Code de la Santé Publique²⁰ (CSP), la liste des médicaments disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte qui peuvent, pour des raisons de santé publique, être vendus au public au détail, est arrêtée par le Ministre chargé de la santé après avis ou sur proposition de l'ANSM.

Les médicaments inscrits sur cette liste présentent notamment des contraintes particulières (de distribution, dispensation, d'administration ou de dangerosité) ou alors nécessitent un suivi de la prescription ou de la délivrance particulier.

¹⁸ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291186>

¹⁹ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042665307>

²⁰ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930436/2016-08-15/

Pour cette raison les PUI en gardent le monopole. Cette liste regroupe des médicaments dérivés du sang, des antirétroviraux, les médicaments des hépatites B ou C chroniques, des antibiotiques, des antifongiques et bien entendu des AK. D'autres médicaments « réputés inscrits sur la liste de rétrocession » peuvent être rétrocédés par les PUI autorisées. Ce sont les ATU nominatives ou de cohortes, les préparations hospitalières ou magistrales, les post-ATU bénéficiant du dispositif de prise en charge en relais d'une ATU et en attente de recevoir une AMM (ou post-ATU, en application des dispositions de l'article L. 162-16-5-2 du CSS²¹) ; sous réserve que ces molécules n'aient pas été classées par l'ANSM comme réservés à l'usage hospitalier bien entendu.

Les conditions de prise en charge seront donc fonction de la catégorie dans laquelle se classe le médicament rétrocédé. Pour les traitements inscrits sur la liste de rétrocession il existe un arrêté de prise en charge (cosigné par la Direction de la sécurité sociale-DSS et la Direction générale de la santé-DGS) après avis de prix de cession du CEPS et de taux de remboursement arrêté par l'UNCAM.

La loi de financement de la sécurité sociale de 2017²² a introduit le fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) pour la prise en charge des dépenses de médicaments bénéficiant d'une ATU. C'est aussi le cas pour ceux inscrits sur la liste en sus et sur la liste rétrocession. Ainsi, depuis le 1er Janvier 2017, le financement de ces molécules se fait en sus du GHS et « au fil de l'eau ». Le montant remboursé est le prix d'achat indiqué par l'établissement, toutes taxes comprises. Pour cette raison ces dispositifs sont donc particulièrement surveillés. Chaque établissement est tenu de justifier et déclarer l'ensemble des prescriptions de ses molécules onéreuses (en sus) ou sous ATU ou rétrocédées tous les mois s'il veut pouvoir bénéficier d'une valorisation par l'AM (et donc d'un remboursement).

Dans ce but, la note d'information N°DSS/1C/DGOS/PF2/2018/43 du 16 février 2018 introduit la mise à disposition d'un référentiel administratif qui comporte les codes des diverses indications remboursées des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus (code LES). Seules ces indications seront valorisables. Ainsi chaque mois, les établissements hospitaliers sont tenus de déclarer sur le site de l'ATIH, pour chaque molécule de la liste en sus utilisée, le code correspondant à l'indication dans laquelle le médicament est prescrit. Ils s'aident pour cela de l'outil FICHCOMP (Fichier Complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus). Il doit obligatoirement être renseigné dans le PMSI pour que la facture soit valorisée. Tout établissement est donc tenu de bien renseigner et coder correctement ce FICHCOMP s'il espère voir ses dépenses en molécules onéreuses remboursées.

Un dispositif semblable a également été mis en place pour les médicaments sous ATU dont le codage est désormais requis pour tous les médicaments pris en charge au titre d'une ATU en intra-hospitalier ou rétrocession. Sur le même principe la note d'information N°DGOS/PF4/DSS/1C/2019/73 du 02 avril 2019 détaille les modalités d'application du code indication pour les médicaments sous ATU. De la même façon que pour la liste en sus, un FICHCOMP-ATU mensuel devra être renseigné et transmis au PMSI. Le suivi annuel de ses

²¹ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029354495

²² <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036339090/>

justifications doit être réalisé dans le cadre du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES).

A noter que bien souvent (et comme le nom FFIP le souligne), les molécules bénéficiant de ces dispositifs de financement dérogatoires sont issues de l'innovation, nouvellement produites et positionnées par les laboratoires avec des prix élevés.

A l'échelle de la PUI de l'Institut Bergonié, il n'existe pas de plafond pour le budget médicament. Pour autant nous essayons de « bien » acheter : notamment par le biais d'un groupement d'achat (Fédération UNICANCER). Notre centre a donc adhéré à ce Groupement d'Intérêt Economique (GIE) afin de lutter face à ces prix élevés. Ainsi le département achat médicaments UNICANCER est important dans les finances. Il passe des marchés et négocie les tarifs de toutes les molécules pour les 18 centres qui le composent. Cela crée des effets d'opportunité sur le plan financier. Par exemple, si un flacon est acheté par le groupement 900€ alors qu'il coûte selon le prix administré par le CEPS 1200€, sur les 300€ de gain (d'économie) représenté par le prix négocié, l'AM doit reverser 50% à l'établissement et garder l'autre partie. Cette différence est appelée l'Ecart Médicament Indemnisable (EMI). Cet EMI peut avoir des impacts financiers intéressants et être un levier de négociations générateur de recette pour un établissement. Les tarifs de responsabilité en sont un autre. Sociétalement, le prix des médicaments et la gratuité des prises en charge permises par notre système de soin commencent à poser question pour l'avenir.

La fixation des prix, nerf de la guerre des controverses actuelles, pour ces médicaments AK innovants (comme pour tous les autres médicaments), a pour point de départ la HAS (**Figure 1**). Pour rappel, il s'agit d'une autorité publique indépendante à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale, et disposant de l'autonomie financière²³.

Dès qu'un médicament obtient une AMM, le dossier est transmis à la Commission de la transparence de la HAS (composée de médecins, d'épidémiologistes et de représentants des patients). Leur mission va consister à évaluer l'efficacité du médicament. Le résultat sera donné par la détermination du Service Médical Rendu (SMR) qui sera déterminant pour fixer le taux de remboursement. L'autre résultat donné par la HAS est l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Il détermine si le nouveau médicament apporte un progrès par rapport aux traitements déjà disponibles pour la même indication et sera lui aussi déterminant dans la fixation du prix.

Après l'avis de la HAS, le dossier est transmis au CEPS, un organisme dépendant du ministère de la Santé et de celui de l'Économie. Le prix de vente est fixé par convention entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique. La fixation du prix tient compte principalement de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Ces conventions signées entre laboratoire et CEPS donnent lieu à des négociations qui peuvent durer jusqu'à un an (23).

²³ Créée par la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie pour renforcer la qualité en santé, afin d'assurer à tous les patients et usagers un accès pérenne et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficients que possible. Son organisation et son fonctionnement sont fixés par le décret n°2004-1139 du 26.10.2004 - <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000625158/>

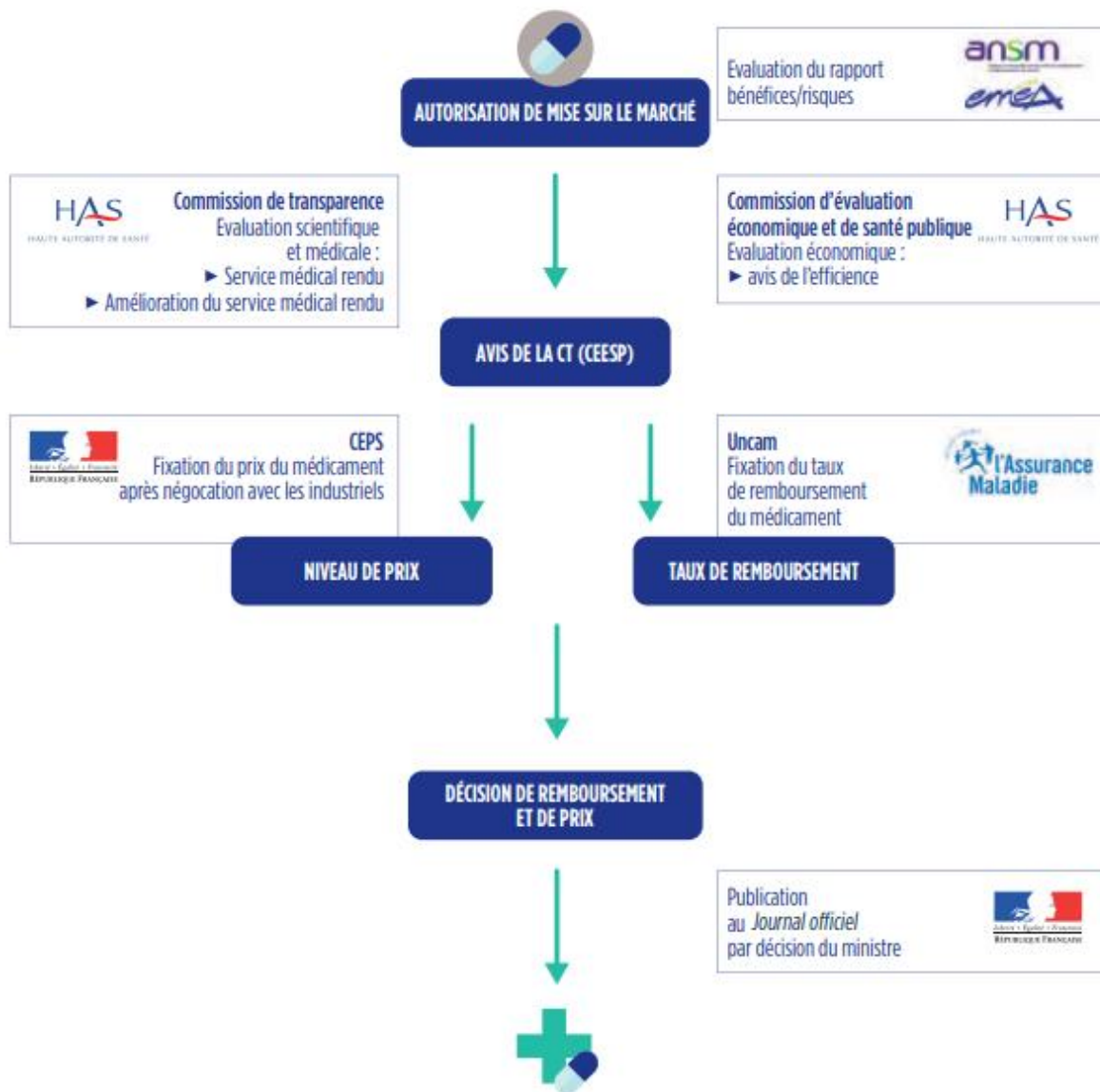


Figure 1 : Fixation du prix d'un médicament en France

Source : LEEM, AEC Partners

Généralement l'industriel va chercher à obtenir le prix le plus élevé avec pour argument principal les coûts de recherche et développement-R&D (qui pour ces médicaments, peuvent facilement dépasser le milliard de dollars cf supra). Les négociations au sein du CEPS sont totalement confidentielles, rien ne filtre. Mais il existe des clauses entre les laboratoires et le CEPS pouvant prendre différentes formes : les remises de quantité (quand un certain nombre de patients traités est atteint, la firme doit baisser le prix), le plafonnement du chiffre d'affaires (quand un certains montant [en M€], est atteint le prix doit baisser), ou encore des compromis au sein d'un même laboratoire (l'industriel peut accepter de baisser les prix d'autres traitements lui appartenant et déjà sur le marché, le but ici sera de privilégier un nouveau produit onéreux). Aucun visu ne transparait de tout cela, et bien que très encadré, ce système

de fixation des prix pour les médicaments n'en reste pas moins assez opaque. A noter que pour tout ce qui a trait à l'innovation, bien souvent les pays dans lesquels le nouveau traitement a été accepté et autorisé en premier (bien souvent les Etats-Unis) peuvent fixer le prix selon leurs propres directives. Ce prix sera donc nécessairement mis en avant par les laboratoires lors de la négociation d'un nouveau marché et pourra donc impacter les négociations européennes ou françaises.

La prise en compte des données économiques pour le remboursement et la fixation des prix des produits de santé est récente en France (introduite en 2012). Lorsqu'un laboratoire revendique un ASMR important (niveau I à III) lors d'une primo-inscription ou d'une réinscription d'un médicament dont le chiffre d'affaires possède un impact significatif sur l'AM (> 20 M€ la deuxième année de sa commercialisation) il a désormais l'obligation de fournir une évaluation médico-économique (EME). Un dossier d'avis d'efficience est ainsi déposé à une autre commission de la HAS : la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Cela est fait simultanément et en parallèle des dossiers soumis à la commission de la transparence pour l'obtention du SMR et de l'ASMR. La CEESP a pour objectif de contribuer activement par ses productions à ce que la dimension d'efficience ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels.

Certains pays comme le Royaume-Uni ont décidé de baser la décision de remboursement des innovations sur le résultat de l'EME avec une limite financière par année de qualité de vie gagnée (*Cyril Benoît et al.*²⁴). En France, la doctrine de la HAS n'est pas la même : la CEESP émet bien un avis d'efficience sur la conformité de la méthodologie de l'EME produite, mais n'évalue pas le critère coût-efficacité.

Concernant le cas particulier des molécules sous ATU, nous avons vu précédemment que le montant des indemnités potentiellement demandées est fixé librement par le laboratoire. Pour autant, l'article L.162-16-5-1 du CSS²⁵ prévoit que le titulaire des droits d'exploitation du médicament déclare au CEPS :

- Dans le mois qui suit l'octroi de l'ATU par l'ANSM : le montant maximal de l'indemnité qu'il réclame aux établissements de santé (même s'il est nul). Ces montants sont publiés sur le site du CEPS. A noter que depuis la LFSS 2017 un plafonnement des indemnités (10 000€ par patient) est fixé ; le laboratoire titulaire peut être soumis à des reversements obligatoires s'il vient à dépasser ce plafonnement ou dans d'autres cas de non-respect de ses engagements.
- Le chiffre d'affaires correspondant aux médicaments sous ATU ainsi que le nombre d'unités fournies au titre de l'année civile précédente (le 15 Février de chaque année).

²⁴ <https://www.pug.fr/produit/1753/9782706145681/reguler-l-acces-aux-medicaments>

²⁵ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397504/

I.3.2.4. Rôle de la PUI et du Pharmacien responsable dans la gestion des dépenses

La pharmacie a un rôle d'analyse, de relais d'information et de pédagogie pour arbitrer avec raison les prescriptions médicales : sous un angle scientifique mais également sous l'angle financier.

Le premier rôle pour le pharmacien et la PUI va être l'approvisionnement et l'achat des médicaments par le biais notamment des marchés ou des groupements d'achat. Il existe des contraintes extérieures pour la gestion financière de la PUI : respect du CAQES, incitation à l'utilisation des biosimilaires/génériques. L'accès à l'innovation est précoce dans les CLCC car ils sont « à la pointe » en matière de transposition des prises en charge médicamenteuse. Peu de temps s'écoule entre la sortie d'une nouvelle molécule, son utilisation dans les pratiques et sa répercussion sur les budgets.

L'objectif de la direction financière d'un établissement est de maîtriser et garantir l'équilibre financier. La particularité des financements des établissements de santé fait qu'en ce qui concerne les médicaments, la prise en charge par l'AM au moyen des différents statuts des molécules (hors-T2A, ATU, Rétrocession) est assurée à 100% pour la plupart des traitements. Dans ce cadre-là l'équilibre est facilité par le respect des bonnes pratiques où le pharmacien a tout son rôle à jouer. Le levier principal de la gestion se situe donc sur ce qui est remboursé. Le pharmacien, après avoir établi ses marchés et défini son livret thérapeutique, va alors être responsable de son utilisation. Son action interviendra principalement sur la validation des indications (menant à un remboursement). Dans ce mécanisme, il participe aux transferts de données et à la vérification des codifications (LES) pour que tout soit bien déclaré et que rien ne se perde dans les flux des différents systèmes. Ainsi, l'ATIH reçoit la base exacte de remboursement auquel l'établissement peut prétendre.

Mais il peut également y avoir des prescriptions de médicaments non remboursés (hors-AMM, hors indications...) A ce moment-là, le pharmacien doit piloter cette enveloppe d'achat « médicament non remboursé » et toujours trouver des sources de justification des prescriptions. En effet, un non remboursement est une charge pour l'établissement.

Un autre axe de manœuvre est la rationalisation des dépenses par le biais de l'utilisation des biosimilaires/génériques. A ce niveau le pharmacien possède un rôle incitatif et d'information mais également de décision commune avec l'administration, pour transposer les produits disponibles au livret thérapeutique de sa structure.

La direction financière de l'établissement demande donc au pharmacien responsable d'agir sur ces 3 axes de maîtrise des dépenses : médicaments non remboursés, génériques et biosimilaires et vérification des indications, déclaration, justification, codification des différents statuts garantissant le bon remboursement. Au-delà du budget qui est difficilement prévisible, l'important c'est que les comptes soient équilibrés (à « l'euro-l' euro »).

Dès lors que le cadre est respecté : AMM, prescription médicale hors AMM justifiée, aucun frein à la prescription n'est mené sur notre établissement. Il existe une responsabilité transversale partagée entre la PUI, la direction des affaires financières (DAF) et le Département d'Information Médicale (DIM) pour remonter les déclarations de molécules onéreuses. Pour les situations exceptionnelles, le COMEDIMS (outil de pilotage alliant : pharmacie, oncologues, Direction Générale, DAF) suit les demandes et valide les décisions et

les positions institutionnelles. Une autre spécificité dans un CLCC est qu'il n'existe pas de reste à charge pour le patient hormis : le forfait d'hospitalisation (s'il y a une hospitalisation). Aucune facturation de dépassements d'honoraires n'est également possible.

Enfin, la construction budgétaire de l'établissement s'appuie principalement sur l'EPRD. En finance hospitalière, il s'agit d'un budget sur un horizon d'un an (le Plan Global de Financement Pluriannuel-PGFP étend la prévision sur plusieurs années). Dans la construction de l'EPRD, la DAF demande à la PUI d'intégrer tous les éléments d'information connus à date. Cela concerne les perspectives d'AMM, ou de fin d'ATU, les changements de paradigmes et de standards etc. afin d'essayer de prévoir l'évolution du budget, en fonction d'une activité difficilement anticipable. A un mois, la prédiction est facile, à trois ou six mois cela se complique et à un an cela devient vraiment difficile.

Cet exercice est demandé au pharmacien responsable par la DAF vers le mois d'octobre, dans le but de présenter un EPRD au conseil d'administration en décembre pour l'année à venir. Il est donc demandé au pharmacien un exercice compliqué de prévisions.

Mais cet EPRD reste une somme d'hypothèses servant d'étalon : ce qui est important ce n'est pas tant le résultat obtenu que l'écart des résultats par rapport aux prévisions et surtout les explications qui en découlent. Cela reste une base pour maintenir l'équilibre financier entre les dépenses et les recettes des médicaments. Mais arriver à un équilibre parfait est extrêmement compliqué et difficilement maîtrisable. Dans la mesure où une sortie d'ATU, l'apparition d'une nouvelle AMM, une extension d'indication sont difficilement prévisibles mais peuvent être lourdes de conséquence économique.

Pour la pharmacie la difficulté est de maîtriser les bonnes pratiques : sur la pertinence de la prescription, le bon usage du médicament et l'utilisation du biosimilaire/générique que nous aborderons à présent.

1.3.2.5. Les médicaments génériques et biosimilaires

Pour terminer avec ces notions et rappels sur l'économie du système de santé français, nous rappellerons ici les définitions des médicaments génériques et biosimilaires d'après l'ANSM et le CSP. Ces deux types de médicaments ont toujours été présentés comme ayant pour objectif principal une maîtrise des dépenses voire une diminution.

- Un médicament **générique** est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé spécialité de référence, médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public. Pour rappel, le monopole d'un brevet est de 20 ans, dans la très grande majorité des pays signataires de la convention de Paris²⁶ (environ 140). Il est effectif dès la date de dépôt (sous condition de délivrance). Ce dépôt intervient précocement pendant la R&D, bien souvent à l'issue du screening et avant les essais précliniques. Dans certaines circonstances, le déposant du brevet peut obtenir un prolongement du monopole s'il y a eu par exemple un problème dans l'examen et la délivrance, du fait d'une erreur de l'office des brevets (très rare) : l'extension est alors proportionnelle au retard induit.

²⁶ <https://www.wipo.int/treaties/fr/ip/paris/>

Plus facilement, l'industriel peut obtenir un certificat complémentaire d'extension auprès des offices nationaux de propriété industrielle (l'INPI en France²⁷) si le délai entre le dépôt de brevet et l'obtention de l'AMM est supérieur à 5 ans: l'extension du monopole est au maximum de 5 ans, sans pouvoir excéder une période de 15 ans après l'AMM d'une autorité compétente en Europe (ANSM, ou EMA²⁸).

L'AMM s'accompagne d'une exclusivité des données (essais cliniques) de 8 ans plus 2 ans ; période pendant laquelle un génériqueur peut déposer son dossier (soit 10 ans) plus 1 an. Cette disposition est souvent à l'origine du retard de mise sur le marché des génériques (même phénomène pour les biosimilaires), mais il doit être distingué du droit de propriété industrielle.

Ce n'est donc qu'à partir de l'échéance du ou des brevets qui protègent le médicament d'origine qu'un générique peut être développé par un autre laboratoire. Il est alors soumis aux mêmes conditions de prescription que les médicaments princeps. Il doit avoir : « *la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et une bioéquivalence avec la spécialité de référence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.* » (Article L5121-1²⁹). Le médicament générique n'est cependant pas nécessairement strictement identique dans sa composition au médicament original : il peut contenir des excipients différents de ceux du princeps et présenter ainsi un aspect, une couleur ou un goût différent. Ces différences peuvent être recherchées avec le générique (afin par exemple d'éliminer un excipient à effet notoire).

- Pour définir un médicament **biosimilaire** il faut d'abord rappeler qu'un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci (exemple : vaccins, anticorps monoclonaux-mAbs ou facteurs de croissance...). Leur production est complexe car contrairement à la chimie, elle s'appuie sur du vivant (cellules ou organismes vivants) et compose donc avec la variabilité biologique de ces sources de production. Des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits. Ainsi, un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence (car déjà autorisé en Europe) dont le brevet est tombé dans le domaine public et qui peut par conséquent être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire. Il devra être « *de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence* » (article L5121-1-15³⁰).

²⁷ <https://www.inpi.fr/fr/faq/quelle-est-la-procedure-de-delivrance-d-un-certificat-complementaire-de-protection-ccp>

²⁸ European Medicines Agency, l'équivalent de l'ANSM au niveau Européen.

²⁹ https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971

³⁰

Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs exactes copies, ne peut donc pas s'appliquer automatiquement. Les produits biosimilaires sont homologués selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. Dans la mesure où le processus de fabrication du médicament biologique de référence n'est pas public, la production de biosimilaires est un exercice complexe. Le dossier de demande d'AMM repose donc principalement sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout la nécessité de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique. En revanche, pour le médicament générique, le dossier de qualité et l'étude de bioéquivalence suffisent. La démonstration de la biosimilarité nécessite ainsi de nouveaux essais précliniques et cliniques. L'AMM n'est donc pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique qui est requise pour les génériques de médicaments chimiques.

Le grand intérêt des biosimilaires, tout comme celui des génériques est en réalité double. D'une part, il permet la diversification des fournisseurs, ce qui réduit les risques de ruptures d'approvisionnement. D'autre part, et c'est la raison pour laquelle nous les évoquons ici, il est surtout économique et permet d'obtenir une baisse des prix de ces médicaments, conséquence de la mise en concurrence entre princeps et biosimilaires en particulier à l'hôpital. L'impact médico-économique devait ainsi être majeur, notamment pour les hôpitaux, avec l'arrivée des biosimilaires des anticorps monoclonaux particulièrement coûteux. En effet, pour les biosimilaires utilisés en milieu hospitalier, les réductions de prix obtenues par les hôpitaux découlent surtout des mises en concurrence avec les princeps correspondants.

Le système de santé Français est donc extrêmement varié et compliqué dans son organisation économique : il comporte pléthore de particularités dont les principales caractéristiques ont été présentées. Comprendre ce fonctionnement ainsi que les tenants et les aboutissants des financements hospitaliers donnera tout son sens à l'analyse des dépenses menées dans ce travail de thèse. Il permettra de comprendre le poids que peuvent représenter les dépenses hospitalières (d'autant plus lorsqu'il s'agit d'innovations thérapeutiques : liste en sus, ATU...) sur notre système de soin.

Comme beaucoup de systèmes de santé aujourd'hui, le système de santé français fait face à des problématiques de financement et d'accès des patients aux médicaments, dont les prix sont de plus en plus élevés. Cet enjeu se révèle majeur en oncologie, dans un contexte de restriction budgétaire et d'un marché en pleine croissance avec notamment l'essor de médicaments onéreux issus des biotechnologies. Ce contexte suscite un besoin croissant de rationalisation dans l'emploi des ressources affectées à la santé. Il s'agit de retenir ou de privilégier les interventions jugées efficaces, c'est-à-dire celles qui ne mobilisent pas des ressources disproportionnées au regard des résultats cliniques obtenus. Ces problématiques ont de fait donné lieu à l'introduction de l'EME portée par la CEESP de la HAS qui constitue

une avancée importante dans le système français. Grâce à un investissement méthodologique considérable, elle a permis de faire mûrir la réflexion sur les différentes approches susceptibles d'être mobilisées pour la gestion de l'entrée dans le panier de soins et de la fixation des prix des produits de santé.

Malgré ces avancées récentes, le domaine de l'Oncologie reste particulièrement concerné par ces problématiques et ce depuis de nombreuses années, alarmant à la fois l'opinion publique mais également la communauté scientifique avec bon nombre d'articles scientifiques portant sur cette thématique. Nous nous proposons à présent d'en réaliser une revue afin d'approcher la situation économique du cancer en France au cours des quinze dernières années.

II. La situation économique en oncologie et l'augmentation des coûts de prise en charge

Pour la suite de cette première partie, nous avons procédé à une revue de la littérature sur la thématique de la situation économique actuelle du Cancer (en France ou dans le monde) et l'augmentation des coûts de prises en charge (notamment en AK) ces dernières années. Nos critères étaient donc les publications ou ouvrages se rapportant à l'économie du cancer et aux dépenses depuis les années 2005 à 2019, afin d'englober la période sur laquelle nous avons décidé de mener notre étude.

II.1. Le contexte économique du cancer

Le cancer est aujourd'hui en passe de devenir la première cause de mortalité dans les pays développés. Il est déjà la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme en France³¹. Selon l'OMS (24), il devrait représenter le principal obstacle à l'augmentation de l'espérance de vie au 21^{ème} siècle. Sa prise en charge est donc devenue un enjeu majeur pour les gouvernements et les autorités de santé.

De très nombreux rapports et études académiques (AM³², DREES³³, INSEE³⁴, INCa³⁵, IRDES³⁶) s'intéressent tous les ans et depuis de nombreuses années aux chiffres et aux dépenses engendrées par les cancers et leur prise en charge. Ces documents nous ont permis une rétrospective de l'évolution économique du cancer en France. Ils formeront partie intégrante de la revue réalisée ainsi que les sources principales de la plupart des chiffres cités.

³¹ Santé Publique France 2018

³² « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses » - Propositions de l'Assurance Maladie publiées chaque année

³³ La direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques - « Les dépenses de santé » rapport publié annuellement

³⁴ « Dépenses de santé – tableau de l'économie française » publié annuellement

³⁵ « Rapport sur la chimiothérapie des cancers » publié annuellement

³⁶ Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé – « Questions d'économie de la santé » rapport publié mensuellement

II.1.1. Evolution de la prise en charge globale du cancer en France

En 2008, l'INCa publiait pour l'une des toutes premières fois un important rapport (25) permettant de faire le point sur les coûts de prise en charge des patients atteints d'un cancer en France pour l'année 2004.

Ainsi les dépenses de prise en charge du cancer avoisinaient les 12 Mds€ (soit 6.6% de la dépense nationale de santé). Parmi eux, les soins représentent 90% de cette somme. Environ 2/3 (7,2 Mds€) des soins liés au cancer et pris en charge par l'AM en 2004, concernaient les soins en établissement de santé (public ou privé). Ces dépenses étaient déjà assez impressionnantes (avant même l'arrivée sur le marché de vagues d'innovation) mais restaient à l'époque sensiblement inférieures à celles entraînées par d'autres pathologies comme les affections cardiovasculaires ou les atteintes rénales chroniques.

Selon le « rapport annuel de proposition » de l'AM de 2019 (26) les dépenses remboursées par l'AM en 2018, pour le secteur de l'oncologie représentent 15,6 Mds d'euros soit environ, 10% des dépenses nationales de santé. Par rapport à 2004 donc, on constate une progression d'environ 3 Mds€ (soit une croissance de 6.25%/an en moyenne). Le coût global de prise en charge des cancers n'a cessé d'augmenter. Aujourd'hui, il représente 10% des dépenses de l'AM contre 6,6% il y a plus de 10 ans et le cancer représente aujourd'hui le troisième poste de dépenses par pathologie (après les hospitalisations ponctuelles et les maladies psychiatriques). Ses dépenses apparaissent désormais similaires à celles d'autres pathologies (diabète, maladies cardiovasculaires...) alors qu'elles étaient « *sensiblement inférieures* » en 2004. Et au-delà de cela, c'est le taux annuel d'augmentation (évalué à 5.2%) qui est au cœur de toutes les préoccupations. En France, le prix moyen observé par année de vie gagnée³⁷ a progressé régulièrement : passant par exemple de 15 877€ en 1996, à 116 773€ en 2005 et à 175 968€ en 2016 (soit une augmentation de 11% par an) (25). En effet, de nos jours les mécanismes et les évolutions du cancer sont mieux compris et appréhendés permettant ainsi l'exploration et la découverte de nouveaux traitements. Les progrès constants retrouvés en cancérologie ces dernières années, aussi bien au niveau diagnostique que thérapeutique, ont ainsi permis une amélioration du pronostic des patients. Mais la contrepartie logique est celle d'une augmentation du coût des prises en charge.

Dans son dernier « Panorama des cancers en France - Edition 2021 » (27) l'INCa annonce pour l'année 2019, des dépenses hospitalières de 6,1 Mds€ liées au diagnostic, au traitement ou au suivi des personnes atteintes de cancer. Depuis 2012, la croissance des dépenses liées au cancer en France est de 4% par an, bien supérieure au taux autorisé par l'ONDAM (qui variait entre 1.75 et 2.7% sur la période).

Cette croissance est liée à la fois à l'évolution des besoins de santé (la demande : prévalence des pathologies chroniques, vieillissement de la population, etc.) ; mais également à l'évolution de l'offre de soins et l'apparition de traitements et équipements toujours plus performants mais surtout plus coûteux (l'offre) (24). Le domaine de la recherche en cancérologie est un domaine très dynamique faisant l'objet de nombreuses avancées depuis de longues années. En particulier, ces quinze dernières années où l'innovation s'est accélérée avec de profonds changements dans le traitement des malades. Ceci s'explique notamment grâce au

³⁷ Indicateur clinique, critère d'évaluation dans les études médico-économiques pour évaluer un coût efficacité

développement de la génomique tumorale, de l'immunothérapie et de l'utilisation de nouveaux biomarqueurs. L'industrie pharmaceutique et la recherche investissent des ressources considérables dans le but de déceler de nouvelles molécules et le marché des AK est aujourd'hui l'un des plus attractifs. L'arrivée soudaine de ces traitements invite à s'interroger sur les facteurs qui influencent ce marché. Parmi eux, nous pouvons retrouver les logiques d'économie de marché avec notamment le jeu de l'offre et de la demande, bien qu'elles n'obéissent pas aux mêmes règles qu'en économie générale. En effet la santé n'est pas un bien qui peut être consommé et échangé à proprement parler.

II.1.2. Evolution de la demande : épidémiologie du cancer

Le facteur primordial de demande en santé est démographique puisque les dépenses de santé sont, avant toute chose, proportionnelles à la population. Il se traduit par un besoin principalement représenté par l'épidémiologie de la pathologie. Nous distinguons le nombre de nouveaux cas par an (= l'incidence), le nombre total de cas atteints de la pathologie par an (= prévalence) et le nombre de décès par an (= mortalité).

En France, la surveillance épidémiologique des cancers repose sur un partenariat scientifique entre les registres de cancers regroupés dans le réseau FRANCIM³⁸, Santé publique France, l'INCa, et le service de biostatistique-bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL). Ce partenariat publie régulièrement des estimations d'indicateurs épidémiologiques tels que l'incidence des cancers, la mortalité, la survie et la prévalence en France. Ces informations contribuent à orienter, suivre et évaluer les politiques de lutte contre le cancer.

En 2019, une grande étude menée par Santé Publique France (28) a fourni une analyse actualisée des évolutions de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine sur la période 1990-2018. Les estimations nationales de l'incidence reposent sur la modélisation des données d'incidence observées (nouveaux cas) jusqu'en 2015 par les registres de cancers, complétées par des projections jusqu'en 2018. Les données de mortalité (décès) proviennent du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.

Ainsi on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2018 en France métropolitaine (204 600 hommes et 177 400 femmes). Le nombre de décès par cancer est lui estimé à 157 400 en 2018 : 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme.

Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6 060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme (soit une croissance de 0,8%/an). Entre 2010 et 2018 toujours, le taux de mortalité standardisé (TSM³⁹) a diminué de 2 % par an chez les hommes et de 0,7 % par an chez les femmes. Cette diminution globale de la mortalité est le résultat de diagnostics plus précoces et d'avancées thérapeutiques importantes, notamment pour les cancers les plus fréquents.

En 2018, la prévalence partielle, pour un délai allant de 1 à 15 ans après le diagnostic (période estimée suffisamment longue pour faire la distinction entre personnes en cours de traitement et celles pouvant être considérées comme guéries) est estimée à 1,396 M hommes

³⁸ France Cancer Incidence et Mortalité : association de réseau français des registres de cancers

³⁹ TSM = Taux de mortalité d'une population, ajusté en fonction d'une distribution standard par âge

et 1,359 M femmes, soit respectivement 5.4% et 4.8% de la population. Ces proportions atteignent respectivement 22.9% et 11.4% pour la classe d'âge modale 75-84 ans.

Le nombre de personnes de 15 ans et plus vivantes et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3,8 M. Leur risque de second cancer est augmenté, en moyenne, de 36% par rapport au risque de cancer de la population générale. Cette prévalence est donc en hausse consécutivement à l'augmentation du nombre de nouveaux cas et à l'amélioration de la survie (29).

L'analyse détaillée des tendances révèlent en réalité une incidence relativement stable chez l'homme (variation annuelle moyenne de 0.1%) due à une augmentation jusqu'en 2005, suivie d'une inversion de tendance (diminution moyenne annuelle de -1.4%) entre 2010 et 2018. Chez la femme le constat est différent avec une progression du taux d'incidence tout au long de la période (+1.1% par an) avec un ralentissement sur la période récente (+0.7%) entre 2010 et 2018.

Cette tendance se retrouve également dans toute l'Europe : deux études jumelles (30)(31) menée en 2012 et 2018 montre que l'incidence est passée de 3,45M nouveaux cas et 1,75M morts en 2012 à 3,91M nouveaux cas et 1,93M décès en 2018.

La demande de soins en oncologie semble être en croissance malgré une incidence chez l'homme qui reste stable, l'incidence chez la femme elle, est en constante augmentation. Tout cela couplé à la baisse de la mortalité pour les deux sexes tend bien à augmenter la prévalence, donc la population de malade à traiter et les durées de ces traitements (augmentation de la survie). En France, comme dans la plupart des pays développés, les cas prévalents restent nombreux, représentant environ 5% de la population et jusqu'à 20% dans les tranches d'âges les plus âgées. La demande semble donc faire pencher la balance vers une croissance des dépenses du fait de l'augmentation de la population à traiter.

II.1.3. Evolution de l'offre en cancérologie : ressources humaines et matérielles

L'offre en santé va être représentée par l'ensemble des services et des soins mis à la disposition de la population par les professionnels et les systèmes de santé.

Au cours des quinze dernières années, l'offre de soins en cancérologie a connu d'importantes restructurations, d'une part sous l'effet de la T2A et de l'autre par la mise en place de seuils d'activité minimale pouvant redistribuer les activités de cancérologie sur le territoire.

Une étude de l'IRDES de 2017 (32) décrit l'évolution de l'offre de soins hospitaliers en cancérologie entre 2005 et 2012 en utilisant les données du PMSI appariées à la Statistique annuelle des établissements de santé (SAE). Tout d'abord, on y apprend qu'à l'instar d'autres domaines, une politique de concentration de l'offre de soins en cancérologie a été conduite dans le but d'améliorer la qualité de ces soins. Depuis 2009, il faut disposer d'une autorisation spécifique délivrée par l'ARS pour pouvoir être autorisé à traiter des cancers (chirurgie oncologique, chimiothérapie, radiothérapie) en tant qu'établissement de santé.

Le ministère et l'INCa ont défini des critères d'agrément intégrant cette notion de seuils d'activité minimale. Les autorisations ne pourront être délivrées que si l'établissement peut justifier d'une activité minimale définie en lien avec le nombre d'actes thérapeutiques réalisés (par exemple pour les chimiothérapies : au moins 80 patients par an - INCa 2010).

Par ailleurs, l'introduction de la T2A en 2005 a également intensifié la concurrence entre établissements incitant à maintenir des activités (comme la chimiothérapie). C'est pourquoi entre 2005 et 2012, suite à ces modifications notables, nous observons la disparition d'une centaine d'établissements (1057 en 2005 contre 924 en 2012). De manière concomitante, une augmentation de l'activité par établissement est observée du fait d'une concentration de l'offre. L'exemple premier en cancérologie est la chimiothérapie, phénomène attribuable à l'augmentation de l'incidence et à l'apparition de nouvelles molécules (dont certaines sont administrées sur un temps long).

Cette tendance se poursuit dans les années qui suivent. Pour cette analyse plus récente de l'offre, les dernières données proviennent de la onzième édition du rapport « Les cancers en France » (2019) de l'INCa, reprenant l'essentiel des faits et des chiffres (33).

Comme nous avons pu le voir précédemment, la majeure partie des prises en charge du cancer en France sont concentrées dans les établissements de santé. Au niveau des ressources matérielles, 877 établissements disposent d'une ou plusieurs autorisations pour traiter le cancer, au 31 décembre 2017. Ce chiffre apparaît donc toujours en diminution comparé à 2014 où 935 établissements possédaient cette autorisation.

Le nombre d'oncologues médicaux en activité est passé 1^{er} janvier 2014 de 845 oncologues médicaux à 1136 en 2017, soit une progression de 17 %. Cette augmentation peut s'expliquer par une attractivité de la formation dans les diplômes d'études spécialisées (DES) d'Oncologie où le nombre d'internes inscrits a plus que doublé depuis 2010 (taux de progression de 115 % des internes inscrits en DES d'oncologie entre 2010 et 2017).

Depuis 2010, l'oncologie a donc bénéficié d'une forte augmentation des effectifs. La densité moyenne nationale de ces professionnels est de 1,73 pour 100 000 habitants. L'offre s'aligne aux besoins et aux demandes et malgré la disparition (voulue) du nombre d'établissements autorisés, l'augmentation du nombre de professionnels et surtout des activités font face à la demande grandissante dans le domaine.

II.1.4. Evolution des activités de cancérologie

En ce qui concerne les activités de cancérologie en 2017 (32), 1,2 M de personnes atteintes de cancer ont été hospitalisées dans les établissements MCO, soit une augmentation de 10 % par rapport à 2012 (ou 2%/an en moyenne).

Le nombre global de consultations a lui atteint son niveau le plus élevé en 2017 avec 77 478 consultations réalisées sur l'ensemble du territoire, contre 12 696 consultations en 2003 par exemple.

Le nombre de séjours et de séances de prise en charge en cancérologie (hors activité de radiothérapie en secteur privé) réalisés est de près de 7,3 millions en 2017, ce qui représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale en court séjour.

Le nombre de séances de chimiothérapie s'est accru de près de 60 % en sept ans (8,5% de croissance annuelle). Cela s'observe notamment dans les établissements publics dans lesquels le nombre de séance a doublé et la part de marché a progressé de 43 à 50 %. Cette augmentation est toujours due à la croissance du nombre de patients à traiter mais également à l'accroissement du nombre de séances par patient (on traite plus et plus longtemps comme vu précédemment). Entre 2005 et 2012 ce nombre de chimiothérapie par patient est passé en moyenne de 6.6 à 8.2 alors que le nombre de patients traités a crû de 202 736 à 269 403 (32).

Pour en revenir à 2017 toujours (32), 324 465 personnes ont été traitées par chimiothérapie (soit une augmentation de 20 % versus 2012) ; cela représente près de 3 M d'hospitalisations mentionnant une chimiothérapie, dont 91 % sont réalisées en séances (hospitalisation de jour). Nous retrouvons 256 980 séjours et 2 709 710 séances de chimiothérapie réalisées dans les établissements de court séjour. Cela place l'activité de chimiothérapie (en termes de séances et de séjours) à un taux voisin des 40,8 % des prises en charge pour cancer dans les établissements MCO. En volume, l'activité hospitalière pour ou avec chimiothérapie augmente depuis plusieurs années et encore récemment : +6 % entre 2016 et 2017.

L'augmentation des volumes d'activité observée, ajoutée à la diminution du nombre d'établissements les pratiquant et au nombre croissant de malades à traiter ces dernières années témoignent bien d'une concentration de l'offre de soins (réduction du nombre de fournisseurs de soins dans un territoire). Cela peut avoir des conséquences non seulement en termes d'accès aux soins mais également en termes de dépenses engagées par les établissements concentrant l'activité. Cependant, ces augmentations bien que significatives ne semblent pas suffisantes pour expliquer l'explosion des coûts de prise en charge en oncologie. Le poids des dépenses pharmaceutiques apparaît alors comme une des principales explications dans cette évolution des coûts de prise en charge (34).

II.2. Place des dépenses pharmaceutiques dans la prise en charge des malades en oncologie

Le coût des médicaments est une composante majeure et en augmentation rapide des dépenses de santé (35), comme en atteste un bon nombre d'études dans la littérature (36). Le domaine de la cancérologie n'est pas épargné et les AK représentent aujourd'hui un des facteurs majeurs de l'augmentation des coûts de prise en charge. Pour la France, le coût du cancer est évalué à 17 Mds d'euros en 2008 (37), soit un peu moins de 1 % de la richesse nationale. Les médicaments représentent une part importante du coût de traitement, à hauteur de 2 Mds d'euros (environ 11%).

L'augmentation des dépenses en médicaments AK à l'hôpital demeure forte, ce qui s'explique par un usage croissant des anciennes molécules : chimiothérapies conventionnelles (utilisées chez plus de malades, dans de nouvelles indications ou pour des durées prolongées) et surtout par une très forte progression de l'usage des thérapies ciblées innovantes se traduisant par une augmentation de plus de 200 % des dépenses entre 2004 et 2007 (24) et plus récemment des immunothérapies.

II.2.1. Arsenal thérapeutique disponible en cancérologie en France

L'arsenal thérapeutique en cancérologie en France et dans le monde n'a cessé de grossir au cours des années 2000 et les stratégies d'évoluer. Au côté de la chirurgie et de la radiothérapie, les médicaments AK ont une place centrale dans les prises en charge des pathologies cancéreuses. La représentation de l'arsenal thérapeutique actuel en AK est donnée par la **Figure 2**, réalisée par l'INCa.

Selon cette classification, il faut différencier la chimiothérapie dite « conventionnelle » (traitements par cytotoxiques principalement) des autres chimiothérapies de type immunothérapies ou thérapies anti-oncogéniques.

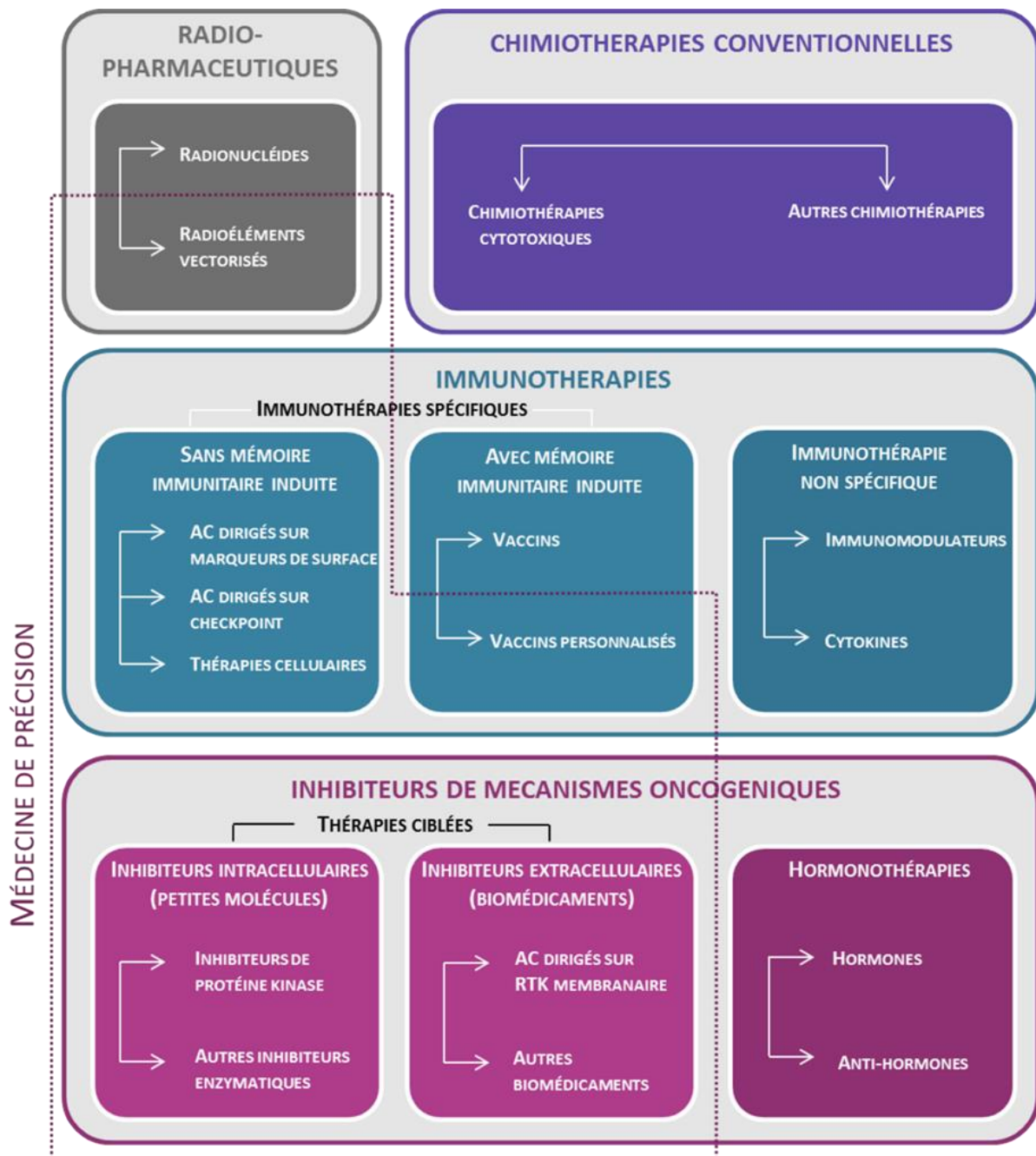
Les nouveaux traitements AK ou innovations que nous évoquons dans ce travail se situent principalement dans ces deux dernières catégories.

Sur la classification présentée, on remarque également que plusieurs traitements font partie de la « médecine de précision » (*encadré pointillé*).

Cette médecine de précision, aussi appelée médecine personnalisée, est apparue tout récemment et consiste en une adaptation de la stratégie thérapeutique aux caractéristiques biologiques spécifiques du patient et de sa pathologie. L'objectif est de « proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur. »⁴⁰

Elle repose actuellement sur deux types de traitements, les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique. Il n'existe pas de consensus sur la classification des AK car certaines thérapies partagent des mécanismes d'action extrêmement proches, notamment par l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Au cours de ce travail nous avons classé les thérapies ciblées d'un côté et l'immunothérapie de l'autre. Les thérapies ciblées contiendront les anticorps monoclonaux (mAbs) et les petites molécules par voie orale inhibitrices de tyrosine kinase (ITK). L'immunothérapie contiendra les inhibiteurs de point de contrôle (checkpoint). Les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont pris place dans l'arsenal thérapeutique international dans le courant des années 2000 jusqu'à tout récemment et sont rapidement devenues les têtes d'affiche de l'innovation et des dépenses en cancérologie ces dernières années.

⁴⁰ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision>



Abréviation : AC = Anticorps monoclonaux ; RTK = Récepteur de Tyrosine Kinase

Figure 2 : Représentation de l'arsenal thérapeutique anticancéreux selon l'INCa

Si nous prenons l'exemple de l'immunothérapie, le Keytruda® (pembrolizumab), commercialisé par le laboratoire Merck (MSD en France) et l'Opdivo® (nivolumab), de l'américain Bristol-Myers Squibb sont désormais remboursés en France dans le cancer du poumon et coûtent 6 000€⁴¹ par mois et par patient.

⁴¹ <https://www.usinenouvelle.com/article/vaincre-le-cancer-par-l-immunotherapie-beaucoup-d-espoirs-mais-a-quel-cout.N701689>

En 2018 (38) 6 inhibiteurs de points de contrôle étaient autorisés dans sept types de cancers différents :

- 2 anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab),
- 3 anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab),
- 1 anti-CTLA-4 (ipilimumab).

D'autres AMM et extensions d'AMM sont attendues pour ces thérapies dans les années à venir (38).

II.2.2. Le développement de la recherche et du « pipeline »⁴² des anticancéreux

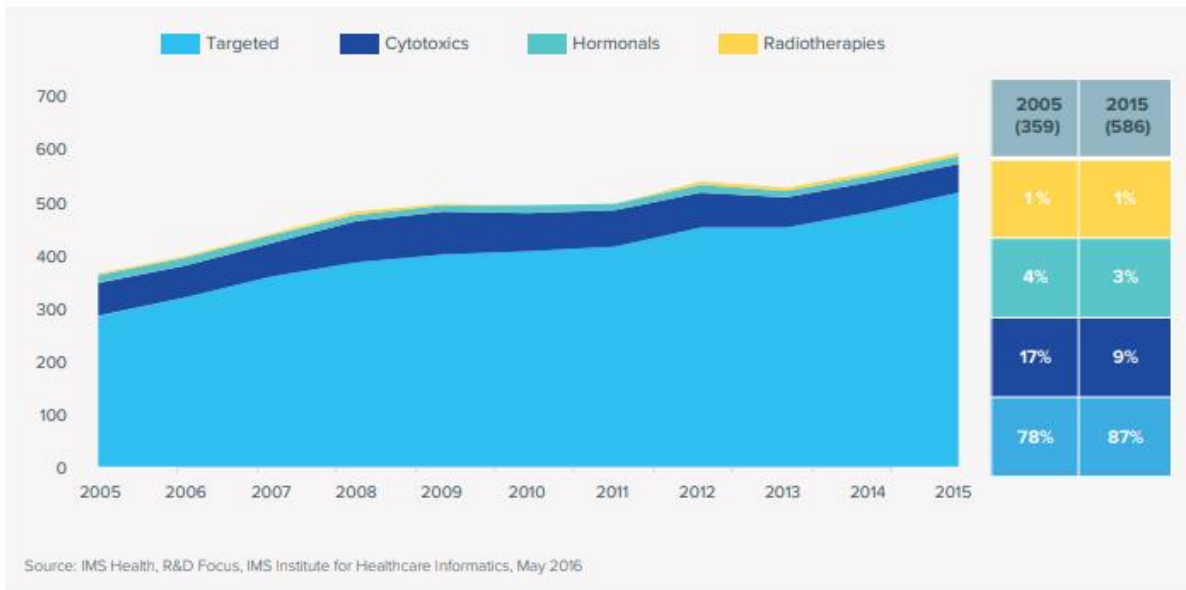
L'oncologie a bénéficié ces dernières années d'innovations thérapeutiques majeures et son marché connaît une croissance sans précédent. Le médicament apparaît comme l'acteur principal de ce développement puisque, par exemple, plus de soixante-dix molécules anticancéreuses dans plus de vingt cancers différents ont été mises sur le marché en France entre 2010 et 2015 (31). Parmi elles, l'apparition des thérapies ciblées et des immunothérapies en complément des chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles, a constitué un tournant dans la stratégie de traitement du cancer.

Mais d'autres innovations ont aussi vu le jour ces dernières années (et continueront), comme les « petites molécules » de thérapie ciblée ou le développement de l'hormonothérapie. En effet, en plus des anticorps monoclonaux administrés par voie parentérale (Intra-veineuse-IV ou Sous-cutanée-SC), l'arrivée de molécules comme la capécitabine, l'imatinib, suivi de nombreux autres ITK a également ouvert une perspective de traitement par voie orale du cancer, incitant le développement de prise en charge ambulatoire et un glissement d'activité vers la ville.

La prescription des thérapies ciblées demeure malgré tout largement hospitalière (notamment par voie IV). Les prescriptions par voie orale comme l'hormonothérapie par exemple, se répartissent entre la ville (généralistes et spécialistes) et l'hôpital, avec également le développement de la rétrocession hospitalière. Il apparaît que ces thérapies innovantes ouvrent de nouvelles possibilités dans la stratégie thérapeutique mais restent associées à une prise en charge largement hospitalière. L'hyper-spécificité de ces nouveaux médicaments permet une diversification de l'arsenal thérapeutique et bien qu'éligibles à une proportion restreinte de patients, ils contribuent malgré tout à augmenter les dépenses.

En 2018, si l'on se penche sur le « pipeline » des essais cliniques de R&D (39), les produits d'oncologie sont les plus représentés en phase II et III (tardives) de développement et représentent 28% des produits. Le portefeuille de médicaments oncologiques en développement clinique a augmenté de plus de 60 % au cours de la dernière décennie, avec près de 90 % de thérapies ciblées (**Figure 3**).

⁴² Portefeuille



Targeted = Thérapie ciblée ; Cytotoxics = chimiothérapie conventionnelle

Figure 3 : Croissance du portefeuille de produits oncologiques en R&D phase avancée entre 2005-2015

En effet, on compte près de 270 médicaments biologiques en phases tardives, dont 16 appartiennent à des techniques de thérapies géniques, 86 sont des nouveaux mAbs et 15 des biosimilaires de ces mAbs existants. Aujourd'hui jusqu'à 33% des nouvelles mises sur le marché correspondent à des molécules anticancéreuses (39).

Côté innovation, ces molécules d'essais en phase tardive comprennent également 74 vaccins potentiels pour une grande variété de types de tumeurs et de nombreuses immunothérapies. Ces dernières sont, sans équivoque, l'une des classes de la R&D en oncologie qui connaît la croissance la plus rapide et représenteront sans aucun doute une part de plus en plus importante dans les années à venir.

On peut également citer l'exemple des CAR-T cell (Chimeric Antigen Receptor), ou transfert adoptif de cellule (« découverte de l'année » en 2018), qui étaient le centre de toutes les attentions au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (Asco) en juin 2018 à Chicago dont les prix dépassent les 300 000€.

Pour l'instant, seules deux technologies CAR-T ont reçu une AMM : Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), du groupe américain Gilead, et Kymriah® (tisagenlecleucel) du suisse Novartis. Mais en 2017, 189 essais cliniques étaient en cours avec ces cellules CAR-T (38).

Actuellement, pas moins de 500 entreprises pharmaceutiques poursuivent activement la recherche et le développement de médicaments oncologiques dans le monde. Toutes réunies, elles se destinent à près de 600 indications différentes (le plus souvent pour les cancers du poumon, du sein, de la prostate, des ovaires et colorectal). Parmi elles, plus de 300 entreprises sont entièrement axées sur le domaine de l'oncologie et ont entre 1 et 7 candidats en développement. Les dix plus grandes entreprises du secteur (mesurées par leurs ventes actuelles de médicaments AK existants) totalisent 130 molécules en cours de

développement dans leurs pipelines de stade avancé, ce qui représente de 20 à 60 % de leur activité de recherche totale (39).

Pour ces raisons, cet engouement pour le marché de l'oncologie ne semble donc pas sur le point de s'arrêter, au regard du secteur de la R&D qui est l'un des plus dynamiques aujourd'hui. Cela laisse présager un déferlement de vagues d'innovations pour lequel nos systèmes de santé devront se préparer.

II.2.3. Evolution des dépenses liées aux anticancéreux

En Europe le nombre de médicaments AK est passé de moins de 40 en 1970 à plus d'une centaine aujourd'hui. Leur prix a lui été multiplié par 20 depuis les années 1990. La part des médicaments AK dans le coût total de prise en charge du cancer n'est plus à prouver. En Grande Bretagne et en France, on enregistre ces dernières années une croissance annuelle des dépenses en AK de l'ordre de 10% (40).

Selon l'IQVIA⁴³, si l'on s'en tient aux seuls médicaments, le coût des traitements en oncologie a augmenté en moyenne de 7.4%/an au niveau mondial sur les cinq dernières années (38). La plus grosse progression vient des États Unis qui sont les primo adoptants des nouveaux traitements AK notamment des immunothérapies dont les prix de référence y sont fixés, laissant craindre une répercussion sur les marchés européens.

Les dernières données de la situation de la chimiothérapie mettent en évidence une activité en France toujours croissante et en mutation du fait du développement des chimiothérapies par voie orale et en particulier de la médecine de précision (32).

Selon l'étude de l'INCa (24) la part des dépenses liées aux AK dans les dépenses pharmaceutiques des établissements comptaient pour environ 20% en 2004. L'étude fait également bien état de la progression au cours de la dernière décennie de ces dépenses en médicaments AK. Elle signale que leur accroissement représente au milieu des années 2010 37% de l'augmentation totale des dépenses pharmaceutiques à l'hôpital.

En 2017, l'INCa (31) relève en France un total de 2 Mds€ (+ 0,2 % par rapport à 2016) de dépenses relatives aux molécules AK facturées en sus des prestations d'hospitalisation de court séjour. Les AK représentent 56,4 % du coût total des molécules onéreuses remboursées en sus des GHS dans le secteur public (dont les CLCC et le secteur privé non commercial) et 85,5 % dans le secteur privé. De facto, la moitié des dépenses en AK dans les établissements de santé est liée à des spécialités prises en charge en sus des forfaits T2A. Parallèlement, l'activité hospitalière s'intensifie de façon continue pour les chimiothérapies : + 6% entre 2016 et 2017. Tout cela explique que les dépenses de santé correspondant à cette classe de traitement augmentent elles aussi.

⁴³ Multinationale américaine experte des données de santé à la croisée de la santé et de la technologie. Elle propose des études, du conseil et du service pour les industries du médicament et les acteurs de la santé

En 2017 en France, sous l'impulsion de l'innovation :

- Les thérapies ciblées représentent 38 % des dépenses d'AK (inscrits sur la liste en sus) pour le secteur public et 60,9% pour le secteur privé.
- Les immunothérapies représentent 40,1 % des dépenses d'AK (inscrits sur la liste en sus) pour le secteur public et 21,7 % pour le secteur privé. Les dépenses pour cette classe d'AK ont fortement progressé (+ 400 millions d'euros) par rapport à 2016 dans les deux secteurs suite à l'inscription des anticorps anti-PD1 sur la liste en sus.
- En ce qui concerne la rétrocession, les médicaments AK représentent 20 % du montant total remboursé. Leur augmentation entre 2016 et 2017 (+107 millions d'euros) s'explique en grande partie par le développement croissant des thérapies ciblées (+47 %) et des immunothérapies (+11 %).

Ces médicaments financés en sus ont des coûts importants nous l'avons vu (> 30% GHS). Ils facilitent certes l'accès aux innovations à tous les patients mais traduisent également des prix démesurés et déconnectés par rapport aux valorisations d'autres actes ou médicaments. In fine, le prix d'une injection de nivolumab équivaut à une centaine de consultations ou à 8 séances de chimiothérapie ; de même 1 injection de brentuximab-vedotin correspond à 27 séances de chimiothérapies et coûte 800 fois plus qu'un cycle d'ABDV (combinaison de 4 chimiothérapies : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) (41). Pour rappel, ce financement dérogatoire inclut aujourd'hui une centaine de spécialité (toutes classes thérapeutiques confondues).

La part de ces dépenses financées en sus de la T2A est telle qu'aujourd'hui le nombre de génériques, mais surtout la protection des brevets toujours en cours empêchant la production de biosimilaires (en particulier pour les mAbs AK) n'arrivent pas à compenser et maîtriser les dépenses en oncologie (42).

En effet, avant 2018, lors de l'arrivée d'un biosimilaire, le prix hospitalier du princeps n'était réduit que de 10 %. Depuis 2018, cette baisse est de 30 % et le remboursement est établi sur un même « tarif de responsabilité » entre princeps et biosimilaire (avec révision possible en fonction de l'évolution des prix pratiqués).

Selon les données du Gemme 2020⁴⁴, les médicaments biologiques ont représenté en France en 2019 un coût d'environ 7 Mds€ pris en charge par l'AM parmi lesquels 471 M€ correspondaient aux biosimilaires employés à l'hôpital. Si l'on suit la réduction des prix des biosimilaires par rapport à leurs princeps (selon les règles ci-dessus du CEPS), l'économie pour l'AM a donc été en 2019 de l'ordre de 300 M€. Des réductions de 30 % à plus de 50 % ont ainsi été obtenues par les hôpitaux avec par exemple, les biosimilaires d'inflximab par rapport au princeps Remicade[®], ou avec les biosimilaires du rituximab (Mabthera[®]) et ceux du trastuzumab (Herceptin[®]). Concernant l'EMI, il s'est avéré suite aux mises en concurrence, qu'au fur et à mesure de la réduction des prix d'achats par les hôpitaux, le CEPS a réduit leurs tarifs de remboursement, ce qui a réduit le gain hospitalier par l'EMI.

⁴⁴ Association française : GEnérique MÊme MEdicament (GEMME). Dossier de presse, 28 janvier 2020, GERS

Cependant, il est à noter que ni le CEPS ni l'AM n'ont publié de données chiffrées précises sur l'économie induite par l'introduction des biosimilaires en France ces dernières années.

En ce qui concerne les ATU, depuis la mise en place du statut en 1994, l'activité ne cesse de croître et peu d'études sont effectuées sur ce sujet. Le gouvernement et d'autres instances ne communiquent que peu sur les chiffres des ATU (au contraire du hors-T2A ou de la rétrocession). Pourtant ce statut semble avoir sa part à jouer.

Une étude rétrospective entre 2010 et 2017 parue dans « Le pharmacien hospitalier et clinicien » en 2019 (43) s'est intéressée au dispositif ATU. Il en ressort que la cancérologie représente bien le domaine dans lequel les molécules obtiennent le plus un statut ATU (31%), voire même l'accès au marché français des molécules en cancérologie se fait surtout par ce circuit de l'ATU. Le nombre de substances actives sous ATU nominative disponibles en France est stable : de 180 à 200 selon les années. Le nombre d'ATU de cohorte lui était de 8 en 2010 et augmente à 24 en 2017. Parallèlement, après 2014 un nombre croissant d'ATU obtiennent une AMM chaque année (32 en 2017 contre une moyenne de 16 avant). Le nombre de patients inclus dans une ATU au sein de leur établissement n'a cessé d'augmenter entre 2010 et 2017 (de 181 à 281). La part de ces molécules sous ATU dans les rétrocessions est elle aussi importante, environ 65% chaque année. Le nombre de rétrocessions augmente et est multiplié par 6,5 entre 2010 et 2014.

Au niveau financier, le poids des ATU sur les dépenses totales en médicaments de leur établissement augmente de manière significative de 2010 à 2014 pour atteindre 6,3% des dépenses totales, avec un chiffre de 4,8 M€ en ATU en 2014. En 2015 et 2016, le poids des ATU sur les dépenses en médicaments est d'environ 3% et en 2017, il diminue à 1,5%. De même, le poids des ATU rétrocéderables sur les dépenses des rétrocessions subit une augmentation jusqu'en 2014 où il atteint 42% contre 3,3% en 2010. En 2015, le taux diminue à 1,6% alors qu'il est de 8% en 2017.

En France, en 2015, le nombre total de patients sous ATU et l'impact budgétaire sur les dépenses diminuent, inversant donc la tendance. Cela coïncide avec le grand nombre de spécialités qui ont eu leur AMM à cette période. Les ATU ne représentent qu'une petite part des dépenses en médicaments intra-hospitaliers (de 1.2% à 6.3% des dépenses en médicaments) mais le poids économique sur le budget des rétrocessions est plus important. Il a été multiplié par 5 entre 2010 à 2014 (de 1.6% à 41.8% des dépenses de rétrocession).

Il ressort de cette analyse qu'il suffit d'un seul médicament pour impacter les dépenses annuelles, si son prix est très important. Il paraît donc important d'établir un suivi précis du statut de ces médicaments onéreux afin d'en estimer les dépenses prévisionnelles lorsque le dispositif de sa prise en charge touche à sa fin.

II.2.4. Poids de l'innovation (molécules et stratégies) dans les dépenses pharmaceutiques

L'essor de l'innovation dans le domaine des traitements contre le cancer attire l'attention des acteurs des systèmes de santé du monde entier. Les prescripteurs et les patients ont plus de choix et sont confrontés à une plus grande complexité dans les options

de traitement. L'accent mis sur l'oncologie se poursuivra en raison des besoins non satisfaits qui restent élevés et de l'abondance des médicaments oncologiques en cours de développement clinique. Les estimations de l'ASCO sont que d'ici à 2022, le marché des nouvelles thérapies contre le cancer devrait atteindre les 200 Mds de dollars (38).

D'après une étude du Karolinska Institut (44) sur l'accès aux médicaments innovants en cancérologie en Europe, les nouveaux médicaments sont à l'origine de la progression des dépenses pharmaceutiques à l'hôpital (24).

Nous l'avons vu, à côté des traitements traditionnels, émergent les nouveaux traitements d'immunothérapie spécifique : en 2019, 36 315 patients ont été traités par des inhibiteurs de points de contrôle (+ 27 % par rapport à 2018) (26).

En secteur MCO, le montant consacré à des médicaments AK de la liste en sus a augmenté de 337 millions d'euros (+20,2 %). Deux immunothérapies portent l'évolution de cette catégorie d'AK : le nivolumab (310,3 millions d'euros en 2017) et le pembrolizumab (84,5 millions d'euros en 2017). Pour cette raison, l'INCa dédie désormais un rapport annuel (37) thématique dédié aux immunothérapies spécifiques et, plus particulièrement aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) et également aux cellules CAR-T.

La mise sur le marché des innovations s'est accompagnée de prix des médicaments innovants plus importants qu'auparavant du fait que ces médicaments visent des pathologies dont le besoin médical non couvert est important ou concernent des populations restreintes. Cela permet aux laboratoires de revendiquer des prix élevés. De plus comme nous l'avons vu, ces nouveaux traitements ne se substituent pas aux anciens mais s'y ajoutent.

On note également le poids des évolutions de stratégie avec la multiplication des combinaisons (« combos ») entre ces différentes molécules de plus en plus fréquentes, venant additionner les coûts. Par exemple, dans le cancer du sein HER2+, le gold standard actuel est représenté par un traitement d'attaque par chimiothérapie conventionnelle : cyclophosphamide + epirubicine suivi de paclitaxel ; puis le traitement d'entretien par une thérapie ciblée anti-her2 par trastuzumab). Les produits innovants ne se substituent pas aux molécules anciennes (ou très partiellement), elles s'y ajoutent ne pouvant générer de réduction des coûts

Par ailleurs, les durées de traitement se sont également allongées. Alors que les traitements par chimiothérapie conventionnelle étaient généralement administrés pour un nombre de cycle défini et limité, les thérapies ciblées et les immunothérapies peuvent être continuées jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'hormonothérapie à vie est désormais envisagée. Les données sur la durée du traitement mettent en évidence d'une part des traitements qui s'inscrivent dans la durée, par exemple les mAbs ou les hormonothérapies prescrites dans le cancer du sein, ou encore l'imatinib pour le traitement de certaines hémopathies malignes. Les financeurs remarquent également l'impact de l'allongement de la durée des traitements en plus de l'augmentation du nombre de patients traités sur les budgets consacrés aux médicaments. En définitive tout concourt à tirer les dépenses vers le haut (38).

La recherche et l'innovation ont bien révolutionné l'approche de la maladie. Mais elles ont aussi fait exploser les budgets avant la commercialisation des traitements, et donc leur

prix. La concurrence est rude entre géants pharmaceutiques et c'est sur ce fond de concurrence acharnée qu'en 5 ans (2014-2019), 63 de ces traitements ont été lancés aux Etats-Unis dont 49 en immunothérapie. La justification des prix de l'innovation par les investissements fournis pour leur développement (R&D) peut être un argument entendable. Il reste cependant très difficile d'estimer le coût de développement total d'un médicament de ce type en tenant compte de tous les paramètres : recherche fondamentale, taux d'échec, essais cliniques successifs...

En 2014, le Tufts Center for the Study of Drug Development (45) avait estimé (avec une méthode de valorisation des flux financiers à risque) à 2,6 Mds de dollars le montant des sommes engagées avant la commercialisation d'un nouveau traitement. Ce chiffre a été remis en cause en 2017 par des experts du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC⁴⁵) de New York. Sur dix traitements analysés, la fourchette va de 203 millions à 2,6 milliards d'euros pour le plus coûteux, avec une valeur moyenne de 900 millions. Derrière cette querelle de chiffres se profile la controverse sur les prix de ces traitements.

Mais le coût de la recherche n'est pas près de baisser, car d'autres innovations se développent et la recherche se poursuit comme nous l'avons évoqué. Fort de ces succès, le marché des AK a attiré des investissements colossaux dans la recherche de nouvelles thérapeutiques (40). A titre d'exemple, les prix fixés pour un patient en France bénéficiant des 2 thérapies CAR-T cell sont de 320 000€ pour l'un et 350 000€ pour l'autre... Ce qui ne laisse rien présager de bon quant à l'expansion des dépenses pharmaceutiques et le poids de ces innovations.

En quelques années, la recherche a explosé et les essais cliniques se sont multipliés dans cette branche : 300 ont été lancés rien qu'en 2017. Les produits innovants représentent aujourd'hui la majeure partie des molécules dites onéreuses et prises en charge en sus de la T2A à l'hôpital, générant des remboursements colossaux de notre système de soin malgré la mise en place de dispositif de régulation.

Il y a donc une réelle nécessité d'optimiser les dépenses de santé dans ce secteur de l'oncologie qui est aujourd'hui le plus dynamique en termes de recherche clinique mais dont les coûts très élevés et croissants deviennent plus que préoccupants.

La situation économique du cancer est donc extrêmement tendue que ce soit au niveau français ou mondial. De très nombreux facteurs et acteurs jouent sur les coûts de prise en charge qui restent extrêmement difficiles à évaluer et à maîtriser malgré des politiques de santé restrictives. L'offre doit continuer d'augmenter et de s'adapter en parallèle de la demande et des besoins de santé. Le progrès scientifique et l'innovation permettent aujourd'hui des avancées spectaculaires mais qui représentent un coût parfois qualifié de « blessure ou toxicité financière » et nous sommes actuellement dans une spirale inflationniste qui met grandement en péril la soutenabilité de notre système de protection solidaire.

Ces problématiques ne semblent pas destinées à s'améliorer au regard du nombre important de molécules en essais et en développement clinique correspondant à ces classes génératrices de fortes dépenses. Une réflexion devrait réellement être menée en la matière.

⁴⁵ = Deuxième meilleur centre anticancer américain ; <https://www.mskcc.org/>

Qu'en est-il à l'échelle d'un CRLCC ? L'explosion des dépenses en AK se fait-elle ressentir au niveau des dépenses pharmaceutiques ces dernières années ? Retrouve-t-on les mêmes dynamiques à une échelle locale qu'au niveau national ?

Pour répondre à ces questions ce projet de thèse a analysé les dépenses pharmaceutiques en AK sur une période de douze années, en tentant d'en comprendre et expliquer les variations. La revue de la littérature réalisée dans le domaine de l'économie du cancer au cours des années 2000 nous a donné les premières pistes et réponses à explorer en fonction de ce que nous observerons au sein de notre structure. Le postulat initial étant d'emblée vérifié : les dépenses pharmaceutiques de notre Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ont bien augmenté au cours de ces quinze dernières années, mais quels sont les facteurs déterminants de cette évolution ?

2^{ème} partie : Dépenses liées aux anticancéreux de la PUI de l'Institut Bergonié (CRLCC) entre 2008 et 2019

Dans ce climat économique difficile, l'hôpital français est lui aussi en proie à des remaniements et recherche de moyens d'optimisation et d'amélioration de gestion budgétaire pour sortir de cette crise. Les établissements de santé restent au centre d'un grand nombre de demandes, tant de la part des patients que de l'Etat, auxquelles ils se doivent de répondre. Le domaine de l'oncologie fait aujourd'hui parti des domaines où la demande de santé est la plus forte du fait d'une incidence et d'une prévalence dans la population qui n'ont cessé de croître au fil du temps. Ces phénomènes ayant été amplifiés par les formidables progrès diagnostiques et thérapeutiques rencontrés au cours du XXI^{ème} siècle. Les soins prodigués dans ces établissements de santé sont reconnus comme générateurs des plus importantes dépenses dans les prises en charge. Parmi ces soins, la place des médicaments et des produits de santé apparaît comme centrale et bien souvent déterminante. Les politiques de santé aujourd'hui tentent de contrôler l'explosion de ces dépenses pesant sur notre système de santé. En cancérologie, les plans cancers successifs ont instauré des efforts considérables dans le but d'améliorer les prises en charge des malades tout en assurant leur efficacité. Mais la dérive des dépenses entraînée par une formidable innovation n'a pour l'heure pas été contrée.

I. Contexte

L'Institut Bergonié⁴⁶ est un ESPIC depuis le décret du 20 mai 2010⁴⁷, en application de la loi HPST du 22 juillet 2009⁴⁸. Il est également l'un des 18 CRLCC de France, situé sur la commune de Bordeaux dans le département de la Gironde en région Nouvelle-Aquitaine. Il est donc au service des 5M d'habitants de la région et des 5 départements limitrophes qui lui sont rattachés (et même plus : de la France entière, étant notamment centre de référence dans les sarcomes, le sein ou l'ovaire).

Les activités de soins de l'Institut Bergonié permettent une prise en charge multidisciplinaire (médecine, chirurgie, radiothérapie) et globale (soins de support, parcours) des patients atteints de cancer. L'Institut comporte 190 lits dont 35 places d'hospitalisation de jour (HDJ) – aussi appelée « hospitalisation ambulatoire » – et 7 lits d'unité de surveillance continue. L'Institut dispose d'une PUI pour l'approvisionnement et la dispensation des produits de santé, mais également pour la production des chimiothérapies et des produits de radiopharmacie⁴⁹.

C'est au sein de cette PUI que les dépenses pharmaceutiques sont suivies par le pharmacien chef de service chaque année (dans le cadre du CAQES, du PMSI et de l'EPRD). Ces dépenses sont présentées et discutées notamment lors des COMEDIMS (Commission

⁴⁶ <https://www.bergonie.fr/>

⁴⁷ <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000022244541/>

⁴⁸ <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475/>

⁴⁹ Liste loin d'être exhaustive....

des médicaments et des dispositifs médicaux stériles) ou des dialogues de gestion avec la direction. Lors de ce suivi, nous nous sommes rendus compte qu'en l'espace de quinze ans, les dépenses de notre PUI semblaient avoir très fortement augmenté. Partant de ce postulat et de l'expression omniprésente de ces problématiques de coûts de prise en charge, d'explosion de prix et de poids sur notre système de santé (aussi bien dans le débat public que dans la communauté scientifique), nous avons souhaité nous intéresser plus en détails à l'évolution des dépenses en anticancéreux au sein de notre centre et donc à une échelle locale.

A l'initiation de ce projet, une revue bibliographique n'a retrouvé que très peu d'éléments en la matière. Seule une étude parue dans le « Journal d'Economie médicale », (46) menée entre 1989 et 1998 à l'Institut Claudius Régaud (CRLCC Midi Pyrénées de Toulouse) s'était déjà intéressée à la question des dépenses médicamenteuses en anticancéreux au sein d'un CLCC. La conclusion de l'étude était que ces dépenses avaient été multipliées par 5 sur la période et les auteurs expliquaient cette évolution par « *l'augmentation du nombre de patients traités, l'introduction de nouveaux anticancéreux et la modification des pratiques médicales* ». Un résultat très explicite alors même que sur cette période les financements des médicaments hospitaliers étaient différents et surtout que le domaine de l'oncologie n'avait pas encore vécu le grand « boom » de l'innovation diagnostique et thérapeutique des médicaments biologiques qu'il a connu dans les années 2000. Par conséquent il nous a semblé intéressant de regarder l'évolution de la dépense au sein de cette période (2008-2019). Période qui se situe juste après la mise en place du nouveau financement à l'activité T2A des établissements de santé et surtout en plein milieu de l'arrivée sur le marché de nombreuses innovations révolutionnant les prises en charge (thérapie ciblée, immunothérapie, ATU...) et impactant les budgets.

Ce travail nous a donné les premières pistes à explorer pour notre propre analyse des dépenses. Pistes et hypothèses que nous avons étayées lors de la revue bibliographique d'articles, rapports et autres études en lien avec l'économie et les coûts de prise en charge du cancer à l'hôpital et l'évolution qu'ils ont connu au cours des dernières années. Dans un climat où les débats publics lancés par de nombreux acteurs de la société civile, des parlementaires et des professionnels (aussi bien en France que dans le monde) ont permis de faire entendre les vives oppositions aux stratégies de prix pratiquées par certains laboratoires pharmaceutiques et d'exprimer l'exigence d'une fixation des prix plus transparente, notre travail a voulu analyser l'évolution de ces dépenses en vie réelle et à une échelle plus locale et concrète.

II. Objectifs

Les objectifs de notre étude ont donc été d'analyser les dépenses pharmaceutiques en anticancéreux sur douze années, afin d'en observer et commenter les évolutions. Puis de tester différentes hypothèses des facteurs imputables ou des explications aux variations observées. Nous avons voulu connaître les causes de ces dépassements des dépenses vers le haut. Pour cela, nous avons recentré l'analyse sur les innovations à travers l'étude des

dispositifs de financement facilitant l'accès à ces innovations (liste Hors-T2A, ATU, Rétrocession) et le risque qu'elles font peser à nos systèmes de soin.

III. Matériel et Méthode

Les données de cette étude pharmaco-économique de type « coût de la maladie » sont donc issues de la PUI de l'Institut Bergonié, qui au titre d'ESPIC est financé par l'AM selon le principe de la T2A et est contrôlé par le Ministère de la Santé dans les mêmes conditions que les hôpitaux publics.

III.1. Données de l'étude

III.1.1. Logiciel PHARMA®

PHARMA® est le logiciel de gestion de la PUI. Il s'agit d'un logiciel bien connu des PUI, de l'éditeur Computer Engineering®⁵⁰, qui couvre l'ensemble des étapes du circuit des produits de santé qui en dépendent : analyse et validation pharmaceutique des prescriptions, optimisation du stock de la pharmacie et des consommations des services.

Pharma® permet à la PUI d'assurer de manière autonome l'ensemble de sa gestion, tout en fournissant aux services de gestion de l'établissement les données dont ils ont besoin (*en gras les fonctionnalités qui nous intéresseront pour notre travail*) :

- Commande directe depuis les services,
- **Facturation des produits délivrés** aux patients : ce module permet de tracer la rétrocession en quantité de boîtes et en prix.
- Gestion des achats : le rôle du pharmacien ne se limite pas à la délivrance des produits. Il doit s'assurer également que les produits nécessaires sont toujours tenus en stock, il doit négocier les meilleurs prix auprès des laboratoires et éviter le surstockage et la péremption des produits.
- Contrôle des livraisons et factures pour saisir en temps réel la réception des livraisons et les factures correspondant aux commandes mais également des retours et des avoirs.
- Gestion des dates de péremption, Gestion des marchés...
- **Edition d'états récapitulatifs** (stock, **statistiques, états comptables, gestion des données**, fiches fournisseurs) etc.

Pharma® est donc une solution complète qui couvre tous les besoins du domaine de la pharmacie hospitalière. Sur l'Institut Bergonié il nous sert principalement de logiciel de gestion économique et financière (GEF) en particulier :

- **Suivi des produits onéreux dans le cadre de la T2A, Fichcomp,**
- Référentiel des indications du CBU,

⁵⁰ <https://www.computer-engineering.fr/>

- **Rétrocession** des médicaments aux patients ambulatoires,
- **Suivi des produits en ATU** et des essais cliniques,
- Suivi des réceptions, contrôles et liquidations des factures,
- Suivi des **budgets et des marchés**,
- **Éditions statistiques de suivi des consommations** : pour tout l'établissement, par service, par produit, par classe, par compte, par fournisseur, par période,
- Évaluation de l'**activité** pharmaceutique...

C'est donc avec son aide, par le module « éditions statistiques », que nous avons pu extraire toutes les données concernant l'aspect financier chiffré de notre étude, par exemple pour chaque année de notre période d'intérêt : les dépenses totales de la PUI, les dépenses en médicaments par classe ATC⁵¹ (anticancéreux), les dépenses spécifiques par financement dérogatoire (ATU, Hors-T2A) etc. ; un module spécifique concernant les rétrocessions nous a également permis d'obtenir les dépenses concernées et le nombre de patient.

A noter que dans l'ensemble de ce travail nous nous sommes intéressés à la consommation pure et simple en médicaments : nous n'avons pas regardé les données du PMSI ou de remboursement etc. uniquement les consommations enregistrées et chiffrées dans notre logiciel en valeur TTC (toute taxe comprise).

III.1.2. Logiciel CHIMIO®

L'autre partie du recueil de données a été réalisé à l'aide du logiciel CHIMIO® lui aussi de l'éditeur Computer Engineering®. Ce logiciel gère le circuit complet des chimiothérapies au sein de l'Institut, de la prescription à l'administration. Chimio® prend en effet en compte toutes les étapes du circuit des cytotoxiques :

- Thésaurus des protocoles : essais thérapeutiques, hématologie, annexes...
- Prescription,
- Validation pharmaceutique,
- Préparation centralisée des produits,
- Dispensation,
- Suivi de l'administration,
- Hospitalisation à domicile (HAD)

Le logiciel intègre toutes les particularités des produits cytotoxiques : modalités de prescription (par mètre carré [m²], par kilogramme [kg], ou fonction de l'aire sous la courbe [AUC] etc.), doses cumulées, compatibilités physico-chimiques, concentrations minimales et maximales, mode de reconstitution, stabilité, référentiel des indications du Contrat de Bon Usage...

⁵¹ Anatomique, Thérapeutique et Chimique : est une classification médicale officielle et internationale des médicaments. C'est le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de l'OMS qui le contrôle. Les médicaments sont divisés en groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques.

Au niveau de l'activité pharmaceutique il est le logiciel maître essentiel pour assurer et sécuriser la production des chimiothérapies de l'Institut par :

- Validation pharmaceutique des prescriptions,
- Calcul et impression des fiches de fabrication et des étiquettes,
- Proposition automatique des flaconnages en fonction des doses à préparer et des stocks (numéro de lots, reliquats...),
- Traçabilité des produits utilisés,
- Préparations à l'avance des produits,
- Dématérialisation des fiches de fabrication,
- Contrôle des produits préparés avant libération,
- Information en temps réel de l'avancement des préparations pour les services
- Suivi informatique de l'administration des produits aux patients,
- Enregistrement des incidents d'administration par les soignants

CHIMIO®, étant plus axé sur la chimiothérapie nécessitant une manipulation, est le logiciel indispensable pour les préparations réalisées au sein de notre unité de reconstitution des chimiothérapies (URC). Nous avons ainsi pu extraire grâce à son module « requêteur » : le nombre de Dénomination Commune Internationale (DCI) par année, le nombre de patients, les classes ATC, les protocoles, le nombre de préparations réalisées, les changements de produits ou de marché par année (génériques, biosimilaires, labo...), les voies d'administrations etc.

III.1.3. Collecte des données

L'extraction des données a donc été réalisée par les modules éditions statistiques de PHARMA® (**Figure 4**) et CHIMIO® (**Figure 5**) qui permettent de lancer des requêtes selon certains critères et périodes définis, comme évoqué plus haut. Nous avons donc extrait chaque variable qui nous intéressait et avons mis en commun les données obtenues par correspondance d'année et de molécules afin de concevoir une grosse base de données qui sera la source de notre analyse.

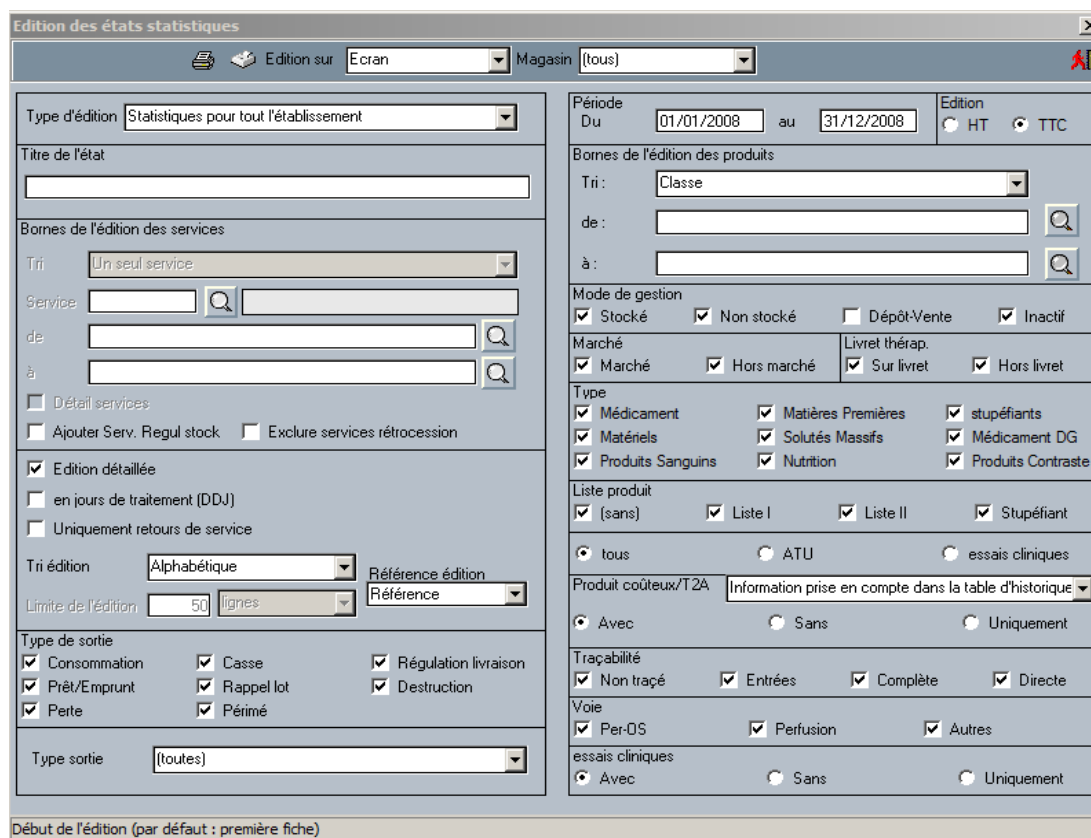


Figure 4 : Capture d'écran du logiciel PHARMA® pour effectuer une requête dans le module éditions statistiques

Par exemple sur PHARMA® (**Figure 4**) on peut obtenir les facturations de toutes les molécules en ATU préparées, par ordre alphabétique de référence et par classe ATC, sur la période du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2009. On élimine là-dedans les essais cliniques, les produits hors-T2A, et on coche « uniquement ATU » ainsi que la case « inactif » qui permet d'accéder et prendre en compte des produits n'apparaissant plus ou n'étant plus utilisés (inactivés) au jour de la requête mais qui pouvaient l'être sur la période.

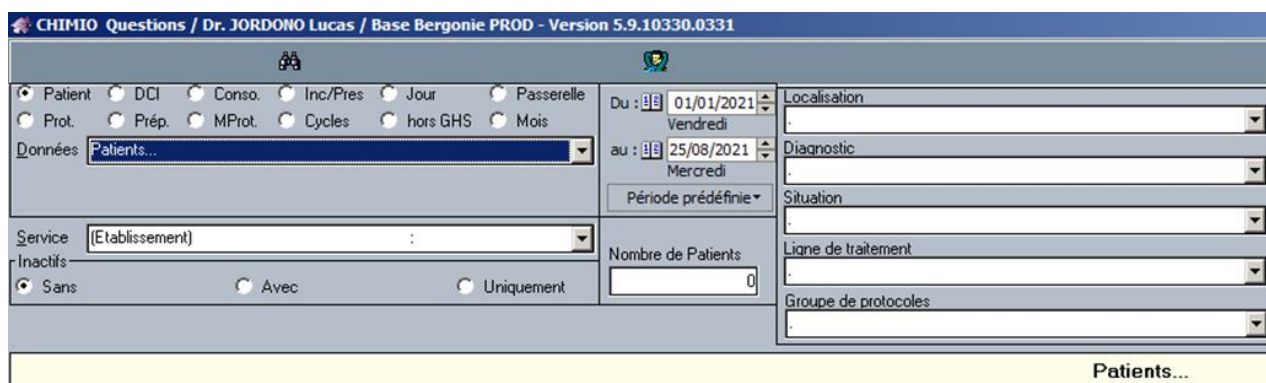


Figure 5 : Capture d'écran du logiciel CHIMIO® pour effectuer une requête dans le module questions

De même le logiciel CHIMIO® (**Figure 5**), permet d'obtenir le nombre de patients par DCI sur une année définie. Ici aussi il faudra cocher la case « avec inactifs » pour avoir

l'entièreté des DCI de l'année recherchée car certaines ont pu être inactivées par la suite car plus d'actualité, plus utilisées de nos jours.

Ainsi les extractions ont pu être réalisées et mises en commun pour chaque année de 2008 à 2019 (12 ans) puis exportées sur un tableur du logiciel Excel®. Le **Tableau 1** décrit les différentes variables extraites qui ont servies à créer la base de données de notre étude.

Tableau 1 : Description des variables extraites

DCI	Nom DCI de la molécule
Voie d'Administration	3 entrées possibles : - Per Os (<u>PO</u>) - Intra-veineux (<u>IV</u>) - Sous-cutanée (<u>SC</u>)
Classe ATC	Numéro du <u>code</u> (<u>L01xx</u>) et <u>désignation</u> de la classe selon la <u>classification ATC</u> de la molécule
Type	4 entrées possibles : - <u>Chimiothérapie conventionnelle</u> - <u>Thérapie ciblée</u> - <u>Immunothérapie</u> - <u>Hormonothérapie</u>
Coût	<u>Dépenses</u> représentées par la molécule <u>par année</u>
Statut	<u>Statut</u> de la molécule <u>par année</u> 4 entrées possibles : - <u>GHS</u> - <u>Hors-T2A</u> - <u>ATU</u> - <u>Rétrocession</u>
Patients	<u>Nombre</u> de <u>patients traités par année</u>

Nous avons d'abord extrait sur la période d'étude, pour chaque année, l'ensemble des molécules anticancéreuses utilisées (en dénomination commune internationale, DCI) triées par la classification internationale ATC⁵² (code L01) et le coût total correspondant sur l'année. Puis dans un deuxième temps, nous avons extrait uniquement les molécules bénéficiant des dispositifs dérogatoires : facturées en sus de la T2A ou ayant le statut d'ATU. Pour chaque

⁵² https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

molécule, la voie d'administration (VA), le « type » d'anticancéreux auquel elle peut être rattachée (défini par le mécanisme d'action employé), le statut (Hors-T2A, GHS, ATU, Rétrocession) et le nombre de patients traités ont été renseignés.

Au total nous obtenons une base de données sur tableur Excel[®], que nous ne pouvons intégrer au manuscrit de cette thèse, car trop conséquente : 43 colonnes pour 260 lignes soit 11180 cellules au total. On relève un nombre total de références d'anticancéreux extrait égal à 258. Cependant, si l'on ne tient pas compte des différences de flaconnage ou conditionnement (dosages/concentrations différents, laboratoires différents, utilisation de princeps, de génériques ou biosimilaires...) souvent induites par les ruptures de produits, les alternatives ou dépannages ou encore les changements de marché ; ce chiffre représente en réalité 140 molécules anticancéreuses (DCI) sur 12 années.

III.1.4. Sources de données complémentaires

La DCI, la voie d'administration, le coût et le nombre de patients ont été directement obtenus lors des requêtes CHIMIO[®] et PHARMA[®]. La classe ATC et le « type » d'anticancéreux ont été obtenus (lorsqu'ils n'étaient pas renseignés sur CHIMIO[®]) par les résumés des caractéristiques produits (RCP) des molécules, issus des bases de données des médicaments (VIDALHOPTIMAL^{®53}, THERIAQUE^{®54}).

Si on prend l'exemple du Paclitaxel : classe ATC = L01CD01

- L (antinéoplasiques et immunomodulateurs)
- 01 (antinéoplasiques)
- C (alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle)
- D (taxanes)
- 01 (Paclitaxel)

Le « type » lui a été choisi « arbitrairement » avec d'un côté les chimiothérapies conventionnelles (CT) comprenant les anciennes molécules avec les grandes classes d'agents anticancéreux ayant pour mécanisme d'action :

- Altération de l'ADN
- Antimétabolites
- Cytokines
- Altération du fuseau mitotique...

Mais également les Hormonothérapie (HT) dans les cancers hormonodépendants visant à interférer avec les processus oncologiques hormonaux.

⁵³ <https://hoptimal.vidal.fr/session/index.html>

⁵⁴ <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

Et de l'autre des mécanismes d'action plus récents et des molécules innovantes (inhibiteurs de tyrosine kinase [ITK], Anticorps monoclonaux [mAbs], inhibiteurs de PARP, inhibiteurs de CDK etc.) afin d'appréhender l'impact de ces nouvelles molécules :

- Thérapies ciblées (TC) : blocage de mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Nous regrouperons ici certains mAbs issus des biothérapies et également les chimiothérapies par voie orale avec les petites molécules comme les ITK, ou les inhibiteurs de CDK ou de PARP.

Exemple : Trastuzumab et blocage spécifique de la protéine HER 2 (ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain)

- Immunothérapie (IT) : stimulation des défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Nous avons fait le choix d'isoler les immunothérapies bien qu'elles soient toutes des mAbs et possèdent un mécanisme d'action ciblé également. La finalité n'est cependant pas la même puisqu'ici le blocage de la cible entraînera la réactivation de fonctions physiologiques (grandes innovations de ces dix dernières années)

Exemple : le Nivolumab et blocage du checkpoint PD1 (empêchant l'inactivation des Lymphocytes face aux cellules tumorales)

Les statuts (GHS, Hors-T2A, ATU) ont été recherchés, pour chaque année, en fonction du codage renseigné sur le logiciel Pharma® mais également dans les publications au Journal Officiel (LEGIFRANCE⁵⁵) dans l'historique de la liste des UCD en sus de la T2A de l'ATIH⁵⁶ ou encore dans le référentiel des produits en ATU⁵⁷ de l'ANSM.

Enfin, d'autres données, notamment pour l'évaluation de l'offre et de la demande, ont été directement extraites des publications annuelles de « Rapport d'activité » de l'Institut Bergonié disponibles sur l'intranet de l'établissement qui présentent tous les chiffres et activités de l'année écoulée. Nous avons ainsi pu appréhender le nombre de consultations, de séances de chimiothérapies, le nombre de lits, le nombre de professionnels de santé ... Et leur évolution pour chaque année.

III.2. Méthodes : analyse et traitement des données

Une fois l'extraction des données réalisée, elles ont alors dû être agencées et mises en forme manuellement sur tableur Excel®. Chaque requête et leur contenu ont été mutualisés et réunis sur un même tableur selon la disposition du **Tableau 2**.

⁵⁵ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo>

⁵⁶ <https://www.atih.sante.fr/>

⁵⁷ <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/#collapse-1>

Tableau 2 : Représentation de l'agencement des données dans le tableur Excel® (Paclitaxel)

				2010	2010	2010	2011	2011	2011	20...
DCI	VA	ATC	TYPE	Coût (TTC)	Statut	Nombre de patients	Coût (TTC)	Statut	Nombre de patients	Coûts
Paclitaxel	IV	L01CDTAXANES	Chimiothérapie conventionnelle	25637,03€	Hors-t2A	209	20593,73€	GHS	240	...

Cet agencement et cette configuration des données nous a alors permis de réaliser toutes les statistiques de l'étude. Pour la plupart à l'aide des formules disponibles sur Excel® et pour d'autres à l'aide de formule statistique de base comme par exemple, le calcul d'un taux de croissance par $[\%_{\text{croissance}} = (\text{valeur année } n+1 - \text{valeur année } n) / \text{valeur année } n]$; ou encore le taux de croissance moyen annuel = $\%_{\text{croissance}} / 12$ (12, correspondant au nombre d'années de la période analysée). Le tout a permis d'analyser et mettre en forme ces extractions de chiffres brutes notamment de façon plus visuelle et schématique par des graphiques, courbes et histogrammes représentant la majeure partie des figures contenues dans les résultats de cette thèse.

IV. Résultats

La base de données construite présente différentes variables et différentes modalités. A travers l'étude de leur évolution au cours de la période 2008-2019 (une à une, ou en les reliant les unes aux autres), nous avons obtenu les tendances quant à la dynamique des dépenses de la PUI de notre établissement. Nous avons alors procédé à différentes analyses statistiques dont les hypothèses de recherche ont elles-mêmes été influencées par les résultats retrouvés et mis en avant dans la première partie de la thèse. Ces hypothèses appliquées à notre centre nous ont permis d'appréhender l'imputabilité et les facteurs responsables de l'augmentation des dépenses pharmaceutiques.

Ainsi nous avons recherché une application directe, en vie réelle, des arguments retrouvés dans la littérature comme responsables de l'évolution des dépenses en cancérologie ces dernières années.

N.B : nous rappelons que nous parlerons dans ces résultats uniquement de dépenses en termes de consommation pure (en €TTC) et sans notion de remboursement ou intervention de l'Assurance Maladie. Il s'agit des données de consommation extraites à partir de nos logiciels de gestion comme vu dans la partie Matériels et Méthodes, qui nous donneront donc un aperçu les dépenses engagées par notre PUI et l'impact sur le système de soin à travers le remboursement potentiel qu'elles représentent.

IV.1. Analyse globale de l'évolution des dépenses

IV.1.1. Evolution générale des dépenses en médicaments de la PUI

Le point de départ de cette thèse a été le constat d'une augmentation du budget de notre PUI. Nous avons donc extrait (PHARMA®) en premier lieu, l'évolution des dépenses globales engendrées par la PUI chaque année entre les années 2008 et 2019, afin d'avoir une idée générale de la dynamique des dépenses pharmaceutiques de ces 12 dernières années.

L'extraction réalisée est composée de la totalité des dépenses en médicaments enregistrées par la PUI pour chaque année, tout médicament confondu : toutes classes ATC, toutes VA (PO, IV, SC), tout statut de financement (GHS, Hors-T2A, Rétrocession, ATU) ... *(seuls les DM et les produits de radiopharmacie ne sont pas pris en compte).*

Les résultats obtenus sont représentés sur la **Figure 6** qui illustre l'évolution des dépenses pharmaceutiques en médicaments de la PUI de l'Institut Bergonié entre 2008 et 2019 (tout médicament confondu : pas simplement anticancéreux).

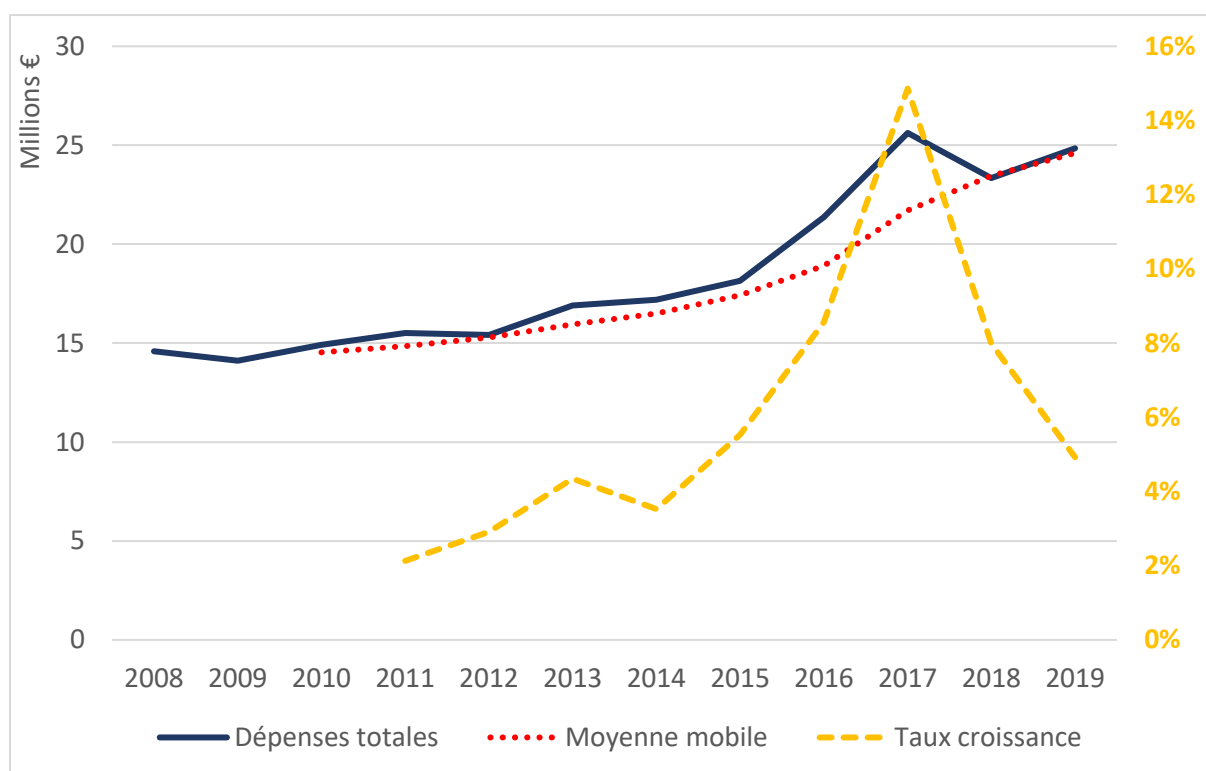


Figure 6 : Evolution des dépenses totales en médicament de la PUI au cours du temps

Nous observons bien une hausse globale des dépenses au fil des ans. Cependant la tendance de la courbe peut être décomposée 4 phases :

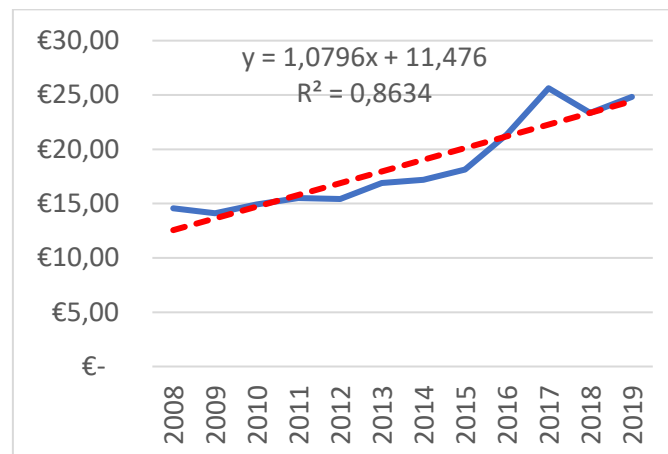
- Un début avec une relative stabilité entre 2008 et 2012, autour de 15 M€ de dépenses annuelles
- Une phase de légère augmentation des dépenses entre 2012 et 2015 (de 15M€ à 18M€) avec un taux de croissance moyen par année égal à +3.2%

- Une forte accélération des dépenses entre 2015 et 2017, où un pic est observé dépassant les 25 M€ de dépenses et un taux de croissance atteignant quasiment +15%
- Puis une tendance à une nouvelle phase de plateau sur la fin de la période d'étude (2018-2019) avec un taux de croissance qui reste positif mais moins important (8% puis 5%) un peu en dessous des 25M€

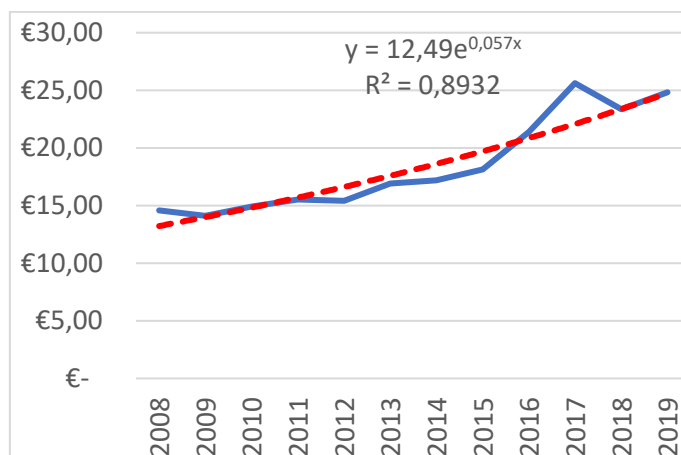
Ces 4 phases visibles sur la courbe représentant l'évolution des dépenses peuvent distinctement être illustrées par les variations de la courbe du taux de croissance. En 12 années les dépenses de la PUI sont passées de 14,58M€ en 2008 à 24,84M€ en 2019, soit une augmentation d'environ 70% sur la période étudiée (soit une moyenne de 5.8% par an).

Sur la figure est également représentée la courbe de la moyenne mobile sur 3 ans (en rouge) à partir de laquelle nous avons mesuré le taux de croissance pour chaque année, également représenté par la courbe jaune selon l'axe secondaire. Cette moyenne mobile nous a permis de gommer les variabilités incertaines des données brutes de la courbe initiale et d'en obtenir la dynamique générale au sein de la période d'étude. Si nous recherchons le modèle optimal pour la modélisation de la courbe de l'évolution des dépenses de médicaments nous constatons qu'elle suit un modèle polynomial, donc complexe, avec une très forte corrélation (avec un $R^2=0,91$). Cette modélisation pourrait nous permettre de prédire l'évolution des dépenses à 1 an... 5 ans... comme nous le reverrons dans la discussion. La **Figure 6bis** modélise les différents modèles.

A



B



C

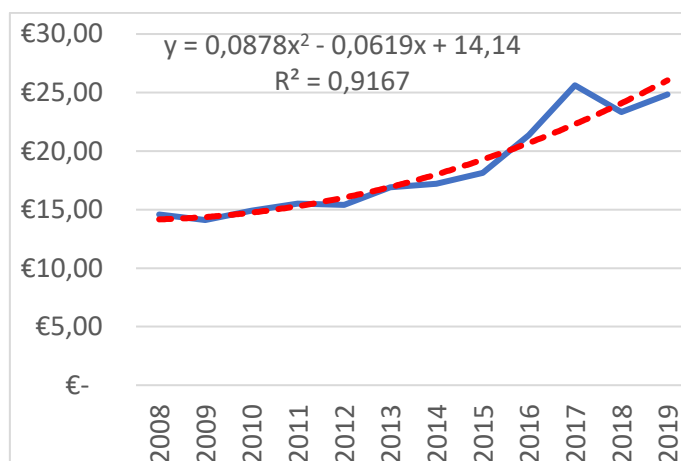


Figure 6 Bis : Modélisation de l'évolution des dépenses en médicament
(Courbe de tendance : A, linéaire ; B, exponentiel ; C, polynomiale)

Nous avons donc bien obtenu la confirmation que les dépenses de la PUI ont connu une augmentation au cours de ces quinze dernières années. Elles semblent s'être accélérées entre les années 2014 et 2018, notamment en 2017 où un pic se démarque très nettement. Cette allure générale de l'évolution des dépenses nous indique d'emblées les années de la période d'étude où des évènements ou des facteurs seront à rechercher pour expliquer la croissance.

Comme nous l'avons vu dans la 1^{ère} partie, les dépenses de santé peuvent être influencées par le jeu de l'offre et de la demande. Avant de rentrer plus dans le détail des dépenses pharmaceutiques nous avons donc voulu nous intéresser aux facteurs composants l'offre et la demande de l'Institut Bergonié.

IV.1.2. Evolution des facteurs influençant l'offre de soin

Les facteurs que nous avons pu obtenir pour témoigner de l'offre de soin proposée par l'Institut au cours de la période d'étude sont l'évolution de la capacité d'accueil : nombre de lits d'hospitalisations ou de place en HDJ de l'établissement ; et l'évolution des moyens humains à travers : le nombre de salariés, en particulier de professionnels de santé (médecins, internes). Ces chiffres ont été extraits des rapports d'activité annuels de l'Institut Bergonié parus entre 2008 et 2019.

L'évolution de la capacité d'accueil est représentée sur la **Figure 7**. Entre 2008 et 2015, la capacité d'accueil globale de l'Institut est restée la même. Le nombre de lits total est resté inchangé la quasi-totalité de la période d'étude à savoir 190 lits : 158 d'hospitalisation classique, 7 en unité de surveillance continue et 25 HDJ (soit 13% des lits). A partir de 2016, avec la mise en place d'un nouveau projet phare (construction du nouveau pôle chirurgical qui s'est achevé en 2019) une réorganisation des activités d'hospitalisation, chirurgie, chirurgie ambulatoire a été mise en place... Ainsi en 2019 la réorganisation plus adaptée aux besoins de l'Institut mènera à la diminution des lits d'hospitalisation à 121, la surveillance continue se maintient à 7 lits. Le nouveau pôle chirurgie apporte 10 lits de chirurgie ambulatoire et l'HDJ augmente sa capacité à 33 places (20% des lits) pour un total de 171 lits en légère diminution (-10%).

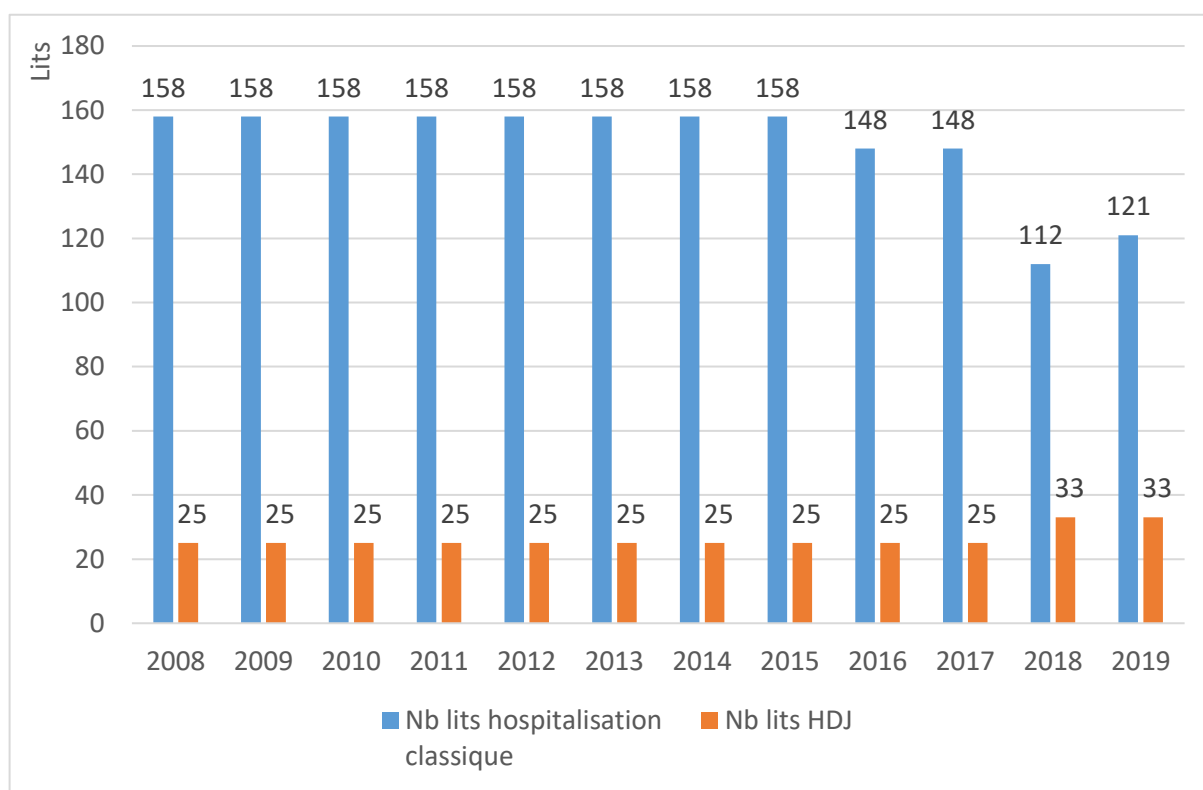


Figure 7 : Evolution de la capacité d'accueil en fonction du temps

L'Institut a donc dû augmenter sa capacité d'accueil en HDJ (+32%, soit 2.6%/an) et en chirurgie ambulatoire, au détriment des hospitalisations « classiques » (-23%, soit -1.9%

/an) qui demeurent cependant majoritaires (70% des lits). Le rapport est en train de changer car la part représentée par l'HDJ augmente (de 13 à 20% des lits), témoignant d'un besoin grandissant de prise en charge par chimiothérapie, puisque la quasi-totalité de l'activité de l'HDJ est représentée par des séances⁵⁸ de chimiothérapie (cf. plus loin). L'augmentation de lits de chirurgie concorde également avec ce qui était retrouvé dans la littérature, à savoir la fermeture d'établissement pratiquant la chirurgie oncologique et la concentration de ces activités dans les établissements autorisés. Cela témoigne également d'une bascule de l'activité vers des prises en charges ambulatoires.

Dans la même période l'Institut a augmenté son offre de nouveaux équipements thérapeutiques et diagnostiques⁵⁹. Dans la période on observe également le développement de la radiologie interventionnelle, de la chirurgie ambulatoire, de laboratoires de sécurité microbiologique et des essais cliniques (phases précoces), ou encore l'acquisition d'un séquenceur génomique...

Une offre qui n'a donc cessé de s'enrichir pour répondre aux exigences des prises en charge et aux demandes des malades leur assurant de bénéficier des dernières avancées et des meilleures prises en charge de leur pathologie.

En ce qui concerne les moyens humains, la **Figure 8** montre l'évolution du personnel salarié de l'Institut sur la période d'étude. Les moyens humains n'ont cessé de croître (+26%, soit 2.1%/an) entre 2008 et 2019, notamment le personnel médical que ce soit en formation pour les internes (+88%, soit 7.3%/an), ou bien les titulaires pour les médecins (+38%, soit 3.2%/an).

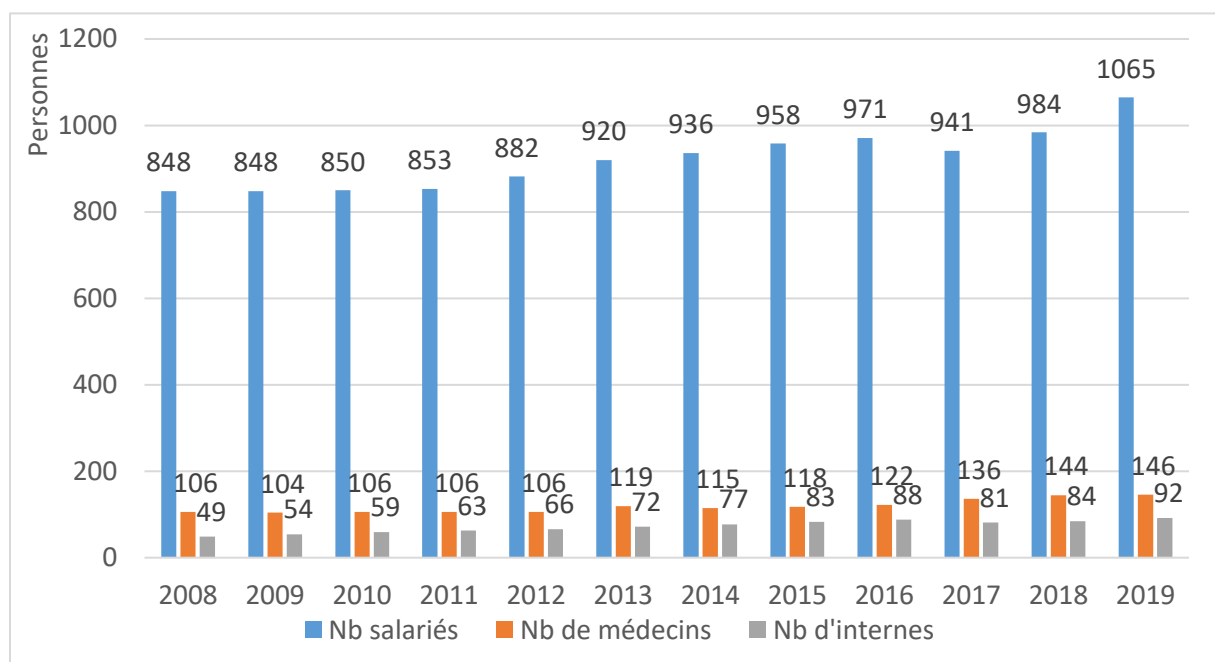


Figure 8 : Evolution des ressources humaines en fonction du temps

⁵⁸ Nous entendons par « séance de chimiothérapies » l'administration de chimiothérapies sur moins de 24h

⁵⁹ Acquisition d'un mammothome, la tomographie par émission de positons (TEP) fait son entrée en 2008, ainsi que la modernisation de la radiothérapie (acquisition d'un appareil de tomothérapie, d'un accélérateur de particules, d'une gamma caméra TEP-TDM...)

L'offre en moyen humain a donc également connu une hausse notamment en personnel médical, afin de répondre aux exigences de la demande de soin à laquelle nous allons nous intéresser à présent.

IV.1.3. Evolution des facteurs influençant la demande de soin

La demande de soin en santé est, comme nous l'avons vu, principalement traduite par les données épidémiologiques. A l'échelle d'un établissement comme le nôtre elle se traduit donc par le nombre de patients traités chaque année. Nous pouvons dans notre cas nous intéresser en particulier aux patients ayant reçu une chimiothérapie injectable intra-hospitalière, mais également au nombre de patients ayant nécessité une hospitalisation, ou encore une chirurgie, ou étant venu en consultation. Enfin on peut s'intéresser à la file active de patients, c'est à dire qu'un même patient ne vient pas dans notre établissement qu'une seule fois dans l'année, il vient recevoir plusieurs soins et le cumul de ces visites représente le nombre de patients dans la file active par année.

Si l'on s'intéresse au nombre de patients pris en charge chaque année dans les différents secteurs d'activité : hospitalisation, chirurgie, chimiothérapie injectable et consultation nous constatons une progression de l'ensemble de ce nombre de patients. La **Figure 9a** représente ces progressions avec sur la période : pour la chimiothérapie un nombre de patients ayant progressé de +65% (soit 5,4%/an), pour les hospitalisations de +94%, pour la chirurgie de +53%. La **Figure 9b** concerne les patients venus en consultation qui ont connu une progression de +26%. Pour ces derniers, chaque année les nouveaux patients venus en consultation représentent entre 23 et 28% de l'effectif total. Ces résultats témoignent donc d'une demande grandissante et en expansion du fait de malades plus nombreux chaque année et relevant d'une prise en charge à l'Institut. Les activités ayant connu la plus grosse augmentation du nombre de patients sont donc l'hospitalisation et les séances de chimiothérapie IV.

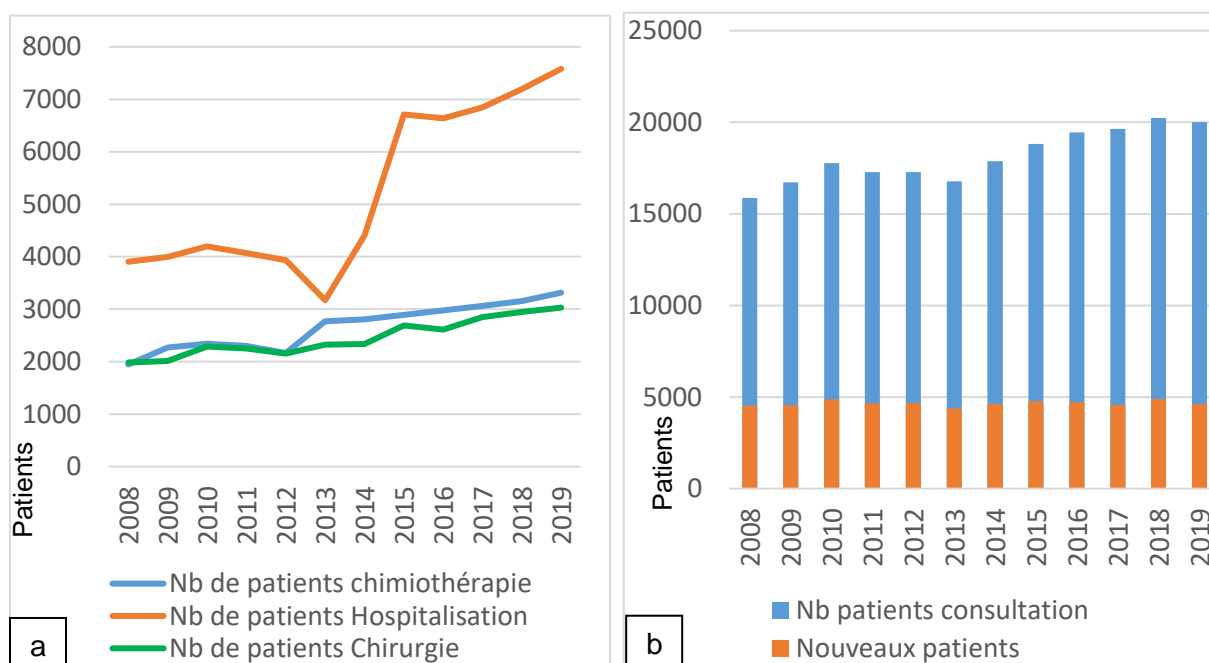


Figure 9 : Evolution du nombre de patients traités par domaine d'activité au cours du temps

Nous nous sommes également penchés sur le nombre de patients composant la file active⁶⁰ de patients dans le secteur des chimiothérapies (ayant reçu une molécule AK selon la classe ATC, peu importe la voie d'administration, le type ou le statut). Nous constatons que finalement ce nombre de patients a certes augmenté, mais de manière moins importante (+15%, soit 1.25%/an). Une certaine stabilité apparaît au fil des ans, autour des 7500 patients traités par AK par an (malgré un pic à nouveau observé pour l'année 2017 que nous pouvons corréliser avec le pic de dépenses observé cette année-là également). La courbe de la moyenne mobile sur deux ans en rouge (**Figure 10**) témoigne bien d'un plateau (notamment 2012-2016) avec relativement peu de variations. De plus, le calcul des paramètres (MIN-valeur minimale, MAX-valeur maximale, MOY-moyenne, MED-Médiane, DS-déviatoin standard ou écart type) appuie notre hypothèse d'une évolution plutôt stationnaire de cette file active avec un intervalle de DS serré +/- 488 patients (soit environ 6% du nombre total).

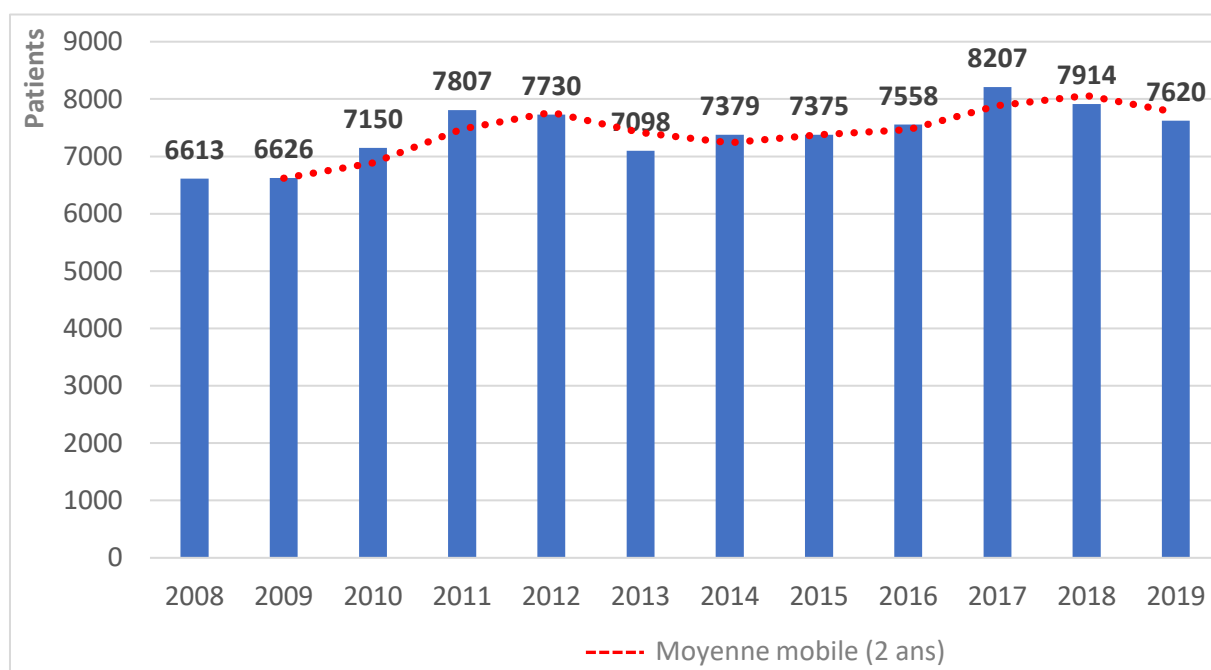


Figure 10 : Evolution de la file active de patients traités par anticancéreux au cours du temps

MIN : 6613 MAX : 8207 MED : 7468 MOY : 7423 DS : 488

La demande a donc été également en hausse lors des années 2008 à 2019 (1.25%/an), cependant la file active de patients traités par chimiothérapie n'a pas connu de variations extrêmes pouvant traduire une vraie augmentation du nombre de patients traités qui pourrait par exemple expliquer à elle seule la hausse des dépenses (excepté pour l'année 2017 où une corrélation est possible puisque les plus hautes dépenses étaient retrouvées). Le meilleur modèle pour représenter l'évolution de la file active de patients est le modèle logarithmique ($R^2 = 0.65$) qui nous permettrait là aussi une prédiction de l'évolution de ce nombre de patients

⁶⁰ C'est à dire qu'un même patient peut être compté plusieurs fois s'il reçoit plusieurs chimiothérapies différentes, à plusieurs moments de la même année, de plusieurs types, voies, ou statuts différents. Donc sans compter un nombre de patients distincts mais plutôt une DCI prescrite et administrée = 1 patient

dans les prochaines années. Aussi, ce nombre de patients participant par son augmentation à la croissance des dépenses, mais ne peut être suffisant pour expliquer son amplitude.

Un autre facteur influençant les dépenses, après l'offre et la demande est l'évolution de l'activité en lien avec les anticancéreux. Nous l'avons approchée sur notre période d'étude par le nombre de poches de perfusion préparées ou encore le nombre total de séances de chimiothérapie IV (en hospitalisation ou en HDJ).

IV.1.4. Evolution de l'activité oncologique

L'activité oncologique en lien avec les anticancéreux se traduit par l'activité de chimiothérapie injectable du service d'oncologie médicale ou d'HDJ. Nous avons donc cherché à approcher l'évolution de cette activité au cours de notre période d'étude.

Pour ce faire, nous avons tout d'abord requêté le nombre de séances pour chimiothérapie et le nombre de patients correspondant (ayant eu au moins une séance de chimiothérapie injectable) pour chaque année. Ainsi le nombre de séances pour chimiothérapie a plus que doublé entre 2008 et 2019, passant respectivement de 10412 à 22780 séances de chimiothérapies (+9.8%/an) (**Figure 11**).

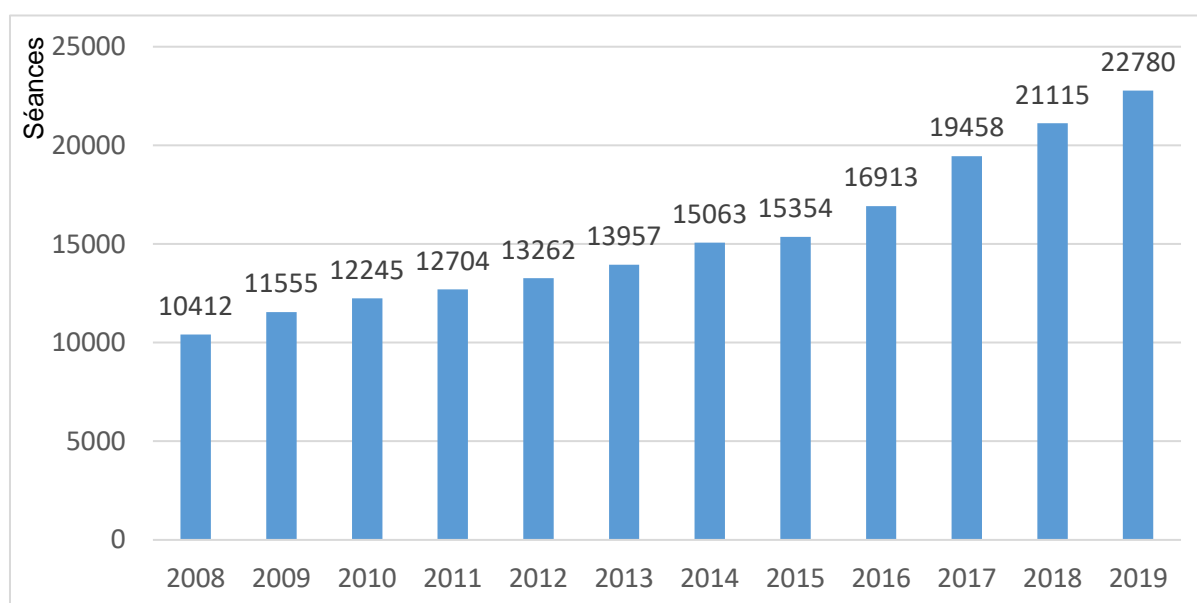


Figure 11 : Evolution du nombre de séances de chimiothérapie au cours du temps

Le nombre de patients (**Figure 12**) a lui aussi augmenté passant de 1658 en 2008 à 2732 en 2019 (+65% soit 5.4%/an). Nous constatons donc que le nombre de séances augmente plus rapidement que le nombre de patients (+9.8% contre +5.4% annuel).

La majeure partie des patients traités par chimiothérapie IV reçoivent leurs chimiothérapies en HDJ. Chaque année, la part représentée par les patients HDJ oscille entre 74 et 97% du total des patients (**Figure 12**). Les autres patients correspondent à l'hospitalisation.

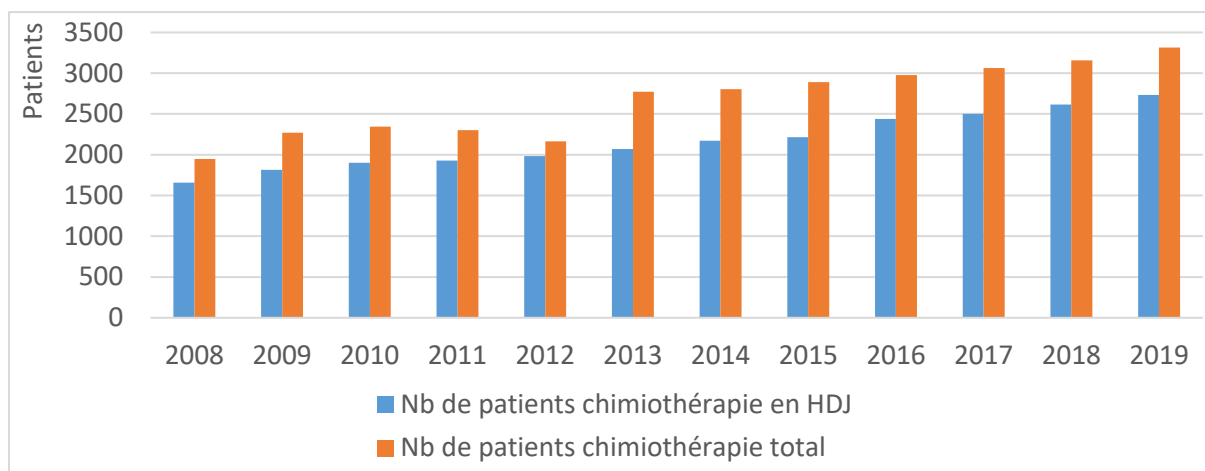


Figure 12 : Evolution du nombre de patients traités par chimiothérapie IV en HDJ par rapport au nombre total de patients traités par chimiothérapie IV

Les chimiothérapies administrées en HDJ (et globalement sur tout l'Institut) sont préparées au sein de notre URC qui dépend de la PUI. Nous avons ainsi pu extraire le nombre total de poches de perfusion préparées chaque année et en observer l'évolution (**Figure 13**). Ce nombre de poches préparées a lui aussi suivi la dynamique générale de hausse passant de 31 231 poches en 2008 à 41 476 poches en 2019 soit une augmentation de +33% (soit 2.75%/an).

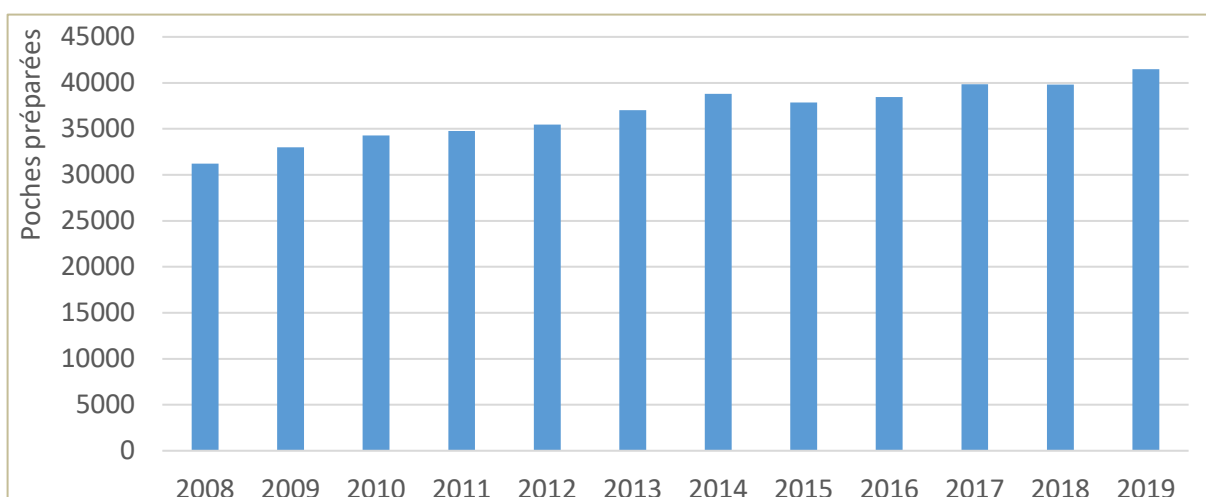


Figure 13 : Evolution du nombre de poches de perfusion préparées au cours du temps

Si nous rapportons au coût (en ne regardant que les chimiothérapies par voie injectable IV ou SC préparées par l'URC), nous sommes passés en 2008 d'un coût moyen par poche de 408€, à un coût moyen par poche de 483€ en 2019 (**Figure 14**).

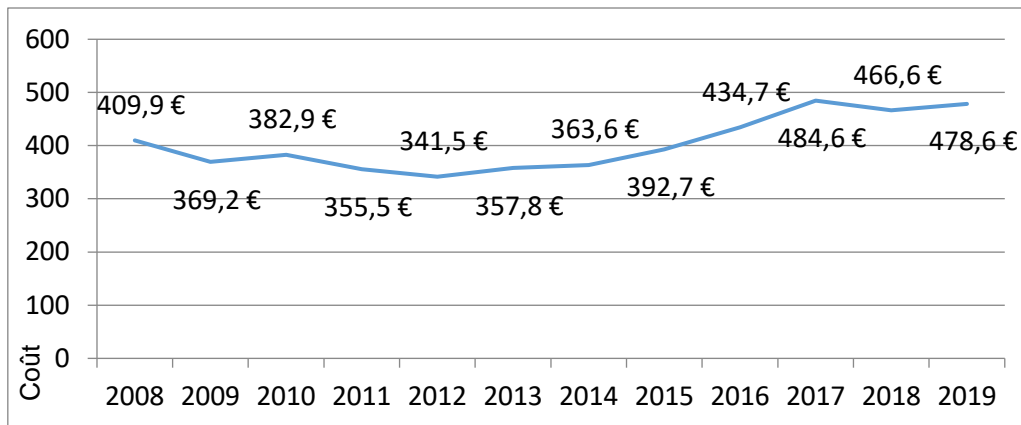


Figure 14 : Evolution du coût d'une préparation au cours du temps

Ceci traduit une hausse du coût de préparation due aux prix des molécules AK préparées. De plus, le nombre de poches préparées n'est pas influencé par le nombre de patients traités puisque celui-ci augmente annuellement deux fois plus vite que le nombre de préparations (5.4% versus 2.75% par an).

En effet, si nous rapportons le nombre de poche de perfusion préparées au nombre de patients chimiothérapie IV et le nombre de séances de chimiothérapie IV en HDJ au nombre de patients traités en HDJ, nous obtenons l'évolution du nombre moyen de préparations par patient et du nombre moyen de séances par patient par année (**Figure 15**).

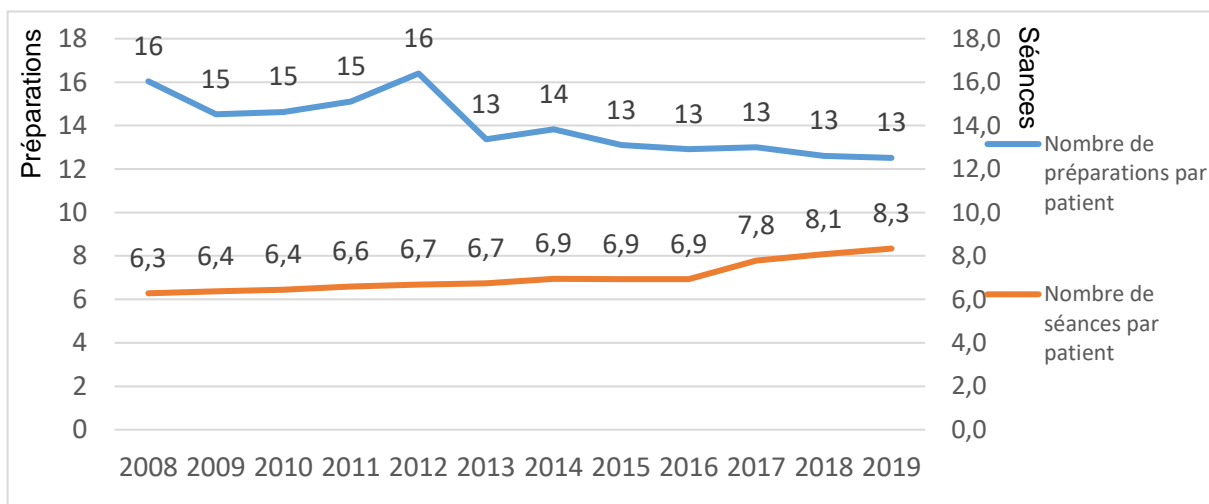


Figure 15 : Nombre de préparation par patient et nombre de séances par patient au cours du temps

Ce nombre de préparations IV par patient a donc diminué sur la période d'étude passant de 16 à 13 (-18%) poches annuelles par patient. A contrario, le nombre de séances moyen annuel a lui augmenté de 6,3 à 8,3 (+30%). Cela témoigne de traitements sur la durée avec plus de séances. Mais aussi d'un changement des pratiques avec des protocoles nécessitant plus de séances de chimiothérapie mais composées par moins de poches.

Nous avons donc constaté que l'offre de l'Institut a bien connu une augmentation tant au niveau des ressources humaines (avec nette augmentation du nombre de médecins et d'internes) que des moyens matériels (équipements, technologie, modernisation) et des capacités d'accueil. La demande est aussi en hausse sur la période d'étude avec un nombre de patients traités dans les différents secteurs de l'Institut en augmentation. L'activité oncologique a donc logiquement été impactée par une forte croissance, témoignant de la véritable attractivité de l'Institut au fil des ans.

Cependant, malgré ces dynamiques d'augmentation générale la capacité d'accueil a globalement diminué (passant de 190 lits à 171, -0.8%/an). Cependant, la nouvelle organisation a permis de développer les capacités de l'HDJ et d'augmenter la rotation de patients de manière importante. Ce phénomène a donc mis sous pression la PUI par l'augmentation de traitement par chimiothérapie.

La hausse de l'activité se ressent nettement sur le nombre de séances de chimiothérapie qui a doublé en douze ans. De même que le nombre moyen de séances par patient (+31%). Cela témoigne que les patients sont traités plus longtemps, avec moins de molécules par patient. Mais avec un coût supérieur : le coût moyen d'une préparation ayant augmenté entre 2008 et 2019 (+ 18% soit 1.5%/an).

Indéniablement ces constatations replacent les chimiothérapies et donc les anticancéreux et leur prix au centre de l'équation. Puisque les augmentations de l'offre, de la demande et de l'activité ne semblent pas pouvoir expliquer de telles amplitudes d'évolution des dépenses de la PUI, nous nous sommes intéressés plus en détail à l'évolution des dépenses pharmaceutiques, à commencer par un niveau global, à savoir à l'échelle de l'établissement.

IV.1.5. Part des dépenses de la PUI dans le budget total de l'Institut Bergonié

Afin de visualiser l'impact (à l'échelle de l'établissement) de l'augmentation des dépenses en médicaments, nous avons comparé les dépenses en médicaments que représente la PUI par rapport aux dépenses totales de l'Institut Bergonié.

NB : L'extraction n'a pu être réalisée que jusqu'à l'année 2016 car l'historique des dépenses totales du service finance ne remontait pas au-delà ; à noter donc que nous sortons de la période d'étude définie initialement pour cette analyse

Pour ces chiffres, les dépenses totales en médicaments de la PUI sont prises en compte. Ainsi, la part représentée par le budget médicament dans le budget global de notre CLCC entre les années 2016 et 2020 a pu être obtenue.

Cette évolution est visible sur la **Figure 16**. Cette part, bien qu'augmentant en valeur brute au fil des ans, demeure relativement stable quant au pourcentage qu'elle représente au sein des dépenses totales. Elle évolue entre 19 et 22%. Ceci témoigne que notre secteur pharmacie ne semble pas être le seul à avoir connu une inflation au cours des dernières années et que les évolutions des dépenses ont connu des profils assez similaires.

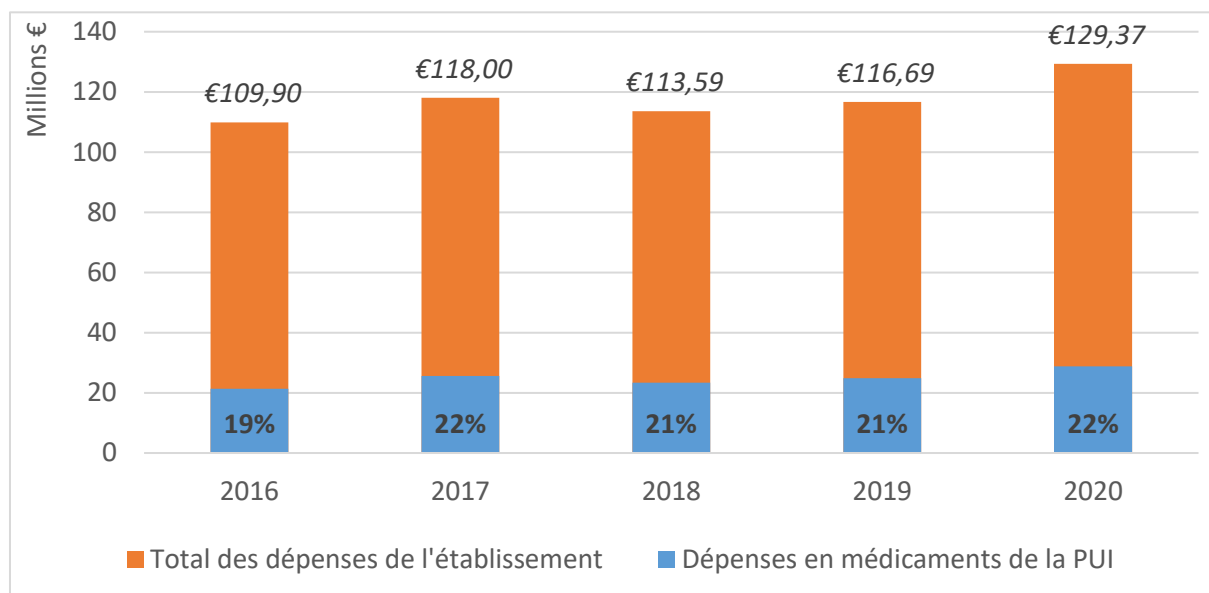


Figure 16 : Evolution de la part représentée par les dépenses en médicaments de la PUI au sein des dépenses totales de l'Institut Bergonié entre 2016 et 2020

Néanmoins, la PUI représente une part non négligeable dans les dépenses totales de l'établissement puisque de quasiment un quart (21-22%) des dépenses totales chaque année ; elle reste l'un des postes les plus importants de l'Institut avec les postes des ressources humaines. Les dépenses en médicaments de la PUI sont donc bien grandissantes, cependant la part qu'elles représentent au sein de l'hôpital ne grandit pas. Nous avons alors étudié plus dans le détail ces dépenses pharmaceutiques.

Pour aller plus loin dans ce constat, nous avons donc recherché la part représentée par les anticancéreux dans ces dépenses en médicaments.

IV.2. Analyse et dépenses des anticancéreux

IV.2.1. Part des anticancéreux dans les dépenses en médicaments de la PUI

Nous avons isolé les dépenses en AK grâce à l'extraction par classe ATC (L0X...) pour les années comprises entre 2008 2019. Ces valeurs ont alors été rapportées aux dépenses totales en médicaments (le tout incluant tout type, tout statut, toute voie d'administration...)

Les anticancéreux représentent le principal poste de dépenses au sein de la PUI. Ce pourcentage demeure relativement stable au cours de la période d'étude, aux environs de 90% (**Figure 17**) avec un minimum de 87% et un maximum de 95%.

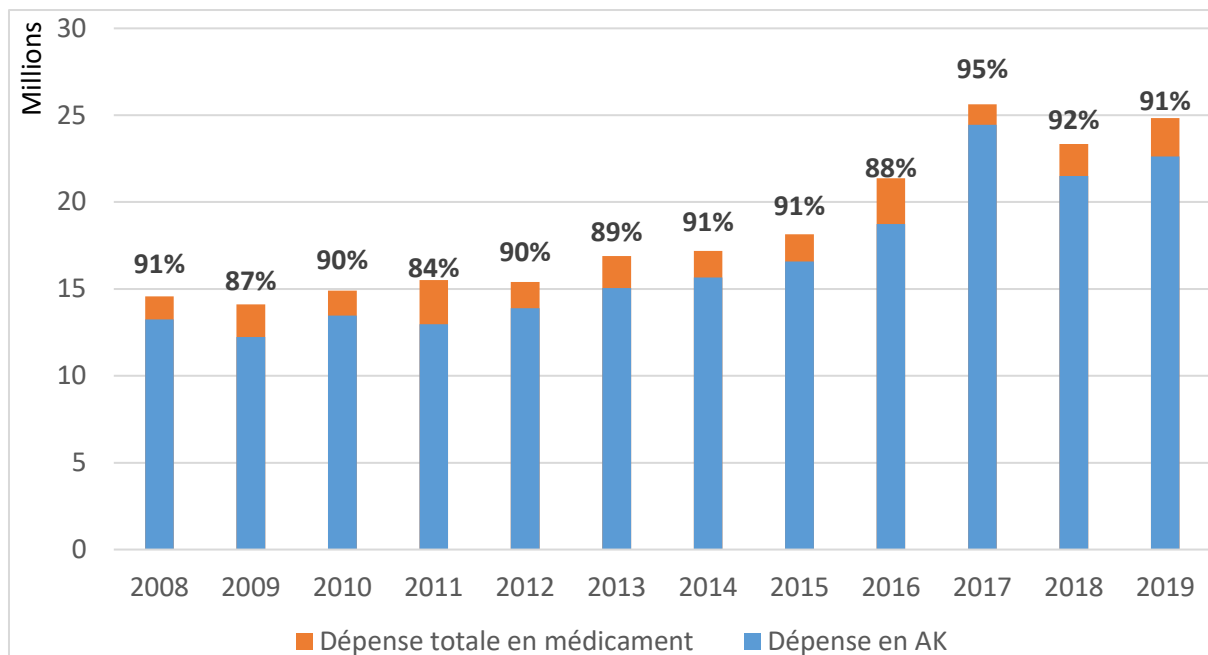


Figure 17 : Evolution de la part des AK dans les dépenses totales en médicaments au cours du temps
 MIN : 87% MAX : 95% MED : 91% MOY : 90% DS : 2.9%

Les AK sont donc bien les médicaments sur lesquels nous devons nous pencher dans notre exploration de l'augmentation des dépenses pharmaceutiques puisqu'ils représentent la part majoritaire de nos dépenses en médicaments.

Cependant une variation existe selon les années de presque 10% entre la valeur MIN et MAX. Cette fourchette n'est pas négligeable et témoigne de l'importance que peuvent avoir d'autres classes de médicaments dans les budgets pharmaceutiques (les valeurs pour chaque année sont données dans le tableau de l'Annexe 3).

Cela nous a tout de même amené à regarder des déterminants proches de l'offre de marché disponible de ces AK : combien de molécules représentent cette classe des AK sur notre structure et comment ont-elles évolué ? Observons-nous une augmentation du panel de traitements disponibles sur notre établissement ces dernières années pouvant expliquer la hausse des dépenses ?

IV.2.2. Evolution du nombre de DCI AK prescrites au cours du temps

L'impact du portefeuille de médicaments AK disponibles sur notre centre peut représenter un facteur d'évolution des dépenses. En effet si de plus en plus de DCI différentes sont prescrites chaque année, nous pouvons nous attendre à une croissance des dépenses en regard. Et si nous allons plus loin, lorsqu'il s'agit de DCI nouvelles, nous pouvons nous attendre à des prix en augmentation (43).

Nous avons donc comptabilisé, le nombre de DCI AK différentes prescrites chaque année entre 2008 et 2019. Pour cela tous les AK ont été pris en compte quel que soit le type, le statut (ATU, GHS, lise en sus, rétrocession) ou la voie d'administration (Per os-PO ou

injectable). Nous avons également isolé pour chaque année les nouvelles DCI apparues, qui n'avaient jamais encore été prescrites à l'Institut.

L'année 2008 est choisie comme base de départ avec 70 DCI relevées. Dès lors le total de DCI prescrites sur l'Institut n'a cessé d'augmenter pour arriver à 101 DCI en 2019 ; avec un maximum de 105 en 2018. Soit une augmentation de +44% (3,6%/an). Nous avons calculé le pourcentage cumulé que représente la part des nouvelles DCI dans les DCI totales (**Figure 18**). Cela témoigne du renouvellement et de l'extension du portefeuille de traitements à la disposition des médecins. Le seuil des 50% de renouvellement des DCI a lui été franchi entre 2013 et 2014. Cette tendance s'est donc amorcée entre 2008 et 2014. Il a fallu 5 années pour modifier plus de la moitié de l'arsenal thérapeutique. En fin de période, en 2019, ce taux cumulé atteint les 77%.

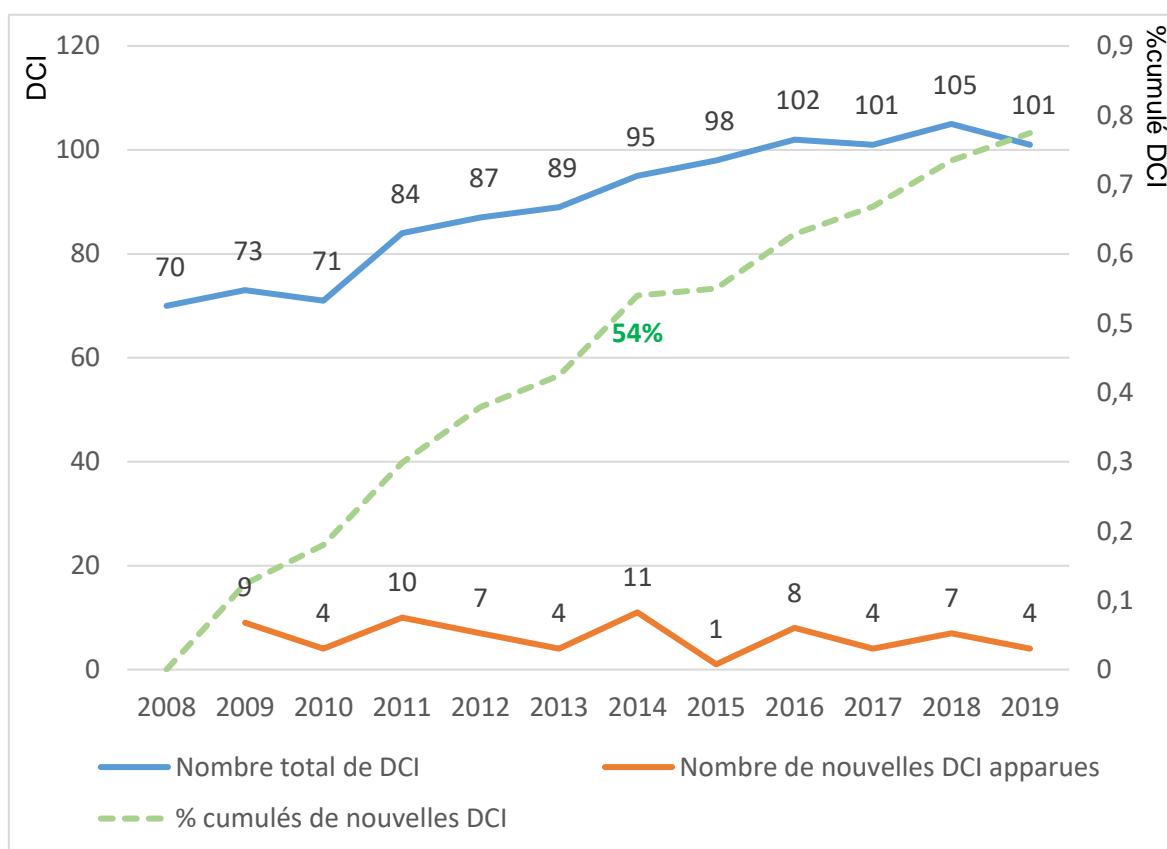


Figure 18 : Evolution du nombre de DCI prescrites et de nouvelles DCI apparues au cours du temps

Ce résultat paraît être l'une des explications à l'augmentation des dépenses par l'augmentation du panel de molécules disponibles pour les prescripteurs.

Le **Tableau 3** retrace chaque nouvelle molécule par année et le type auquel elle correspond.

Tableau 3 : Apparition et catégorisation des nouvelles DCI au cours du temps

Année	Nouvelles DCI	CT	HT	TC
2009	7	Tioguanine, Décitabine, Idarubicine, Estramustine, Asparaginase, Évérolimus, Mitotane	-	-
2010	4	Bendamustine, Vinflunine, Interféron alpha	-	Vandétanib
2011	9	Cabazitaxel, Tasonermine, Mycophénolate mofétil, Sirolimus	Triptoréline, Goséréline	Gefitinib, Lapatinib, Crizotinib
2012	7	Eribuline, Tacrolimus	Abiratérone	Brentuximab-vedotin, Catumaxomab, Axitinib, Ruxolitinib
2013	4	Pomalidomide, Azathioprine	-	Régorafénib, Ponatinib
2014	11	Nab-Paclitaxel	Enzalutamide	Trastuzumab-emtansine, Pertuzumab, Ibrutinib, Pazopanib, Ceritinib, Cabozantinib, Olaparib, Aflibercept, Idélalisib
2015	1	-	-	Nivolumab
2016	8	-	Leuproréline	Ramucirumab, Daratumumab, Pembrolizumab, Infliximab, Bosutinib, Lenvatinib, Palbociclib
2017	4	Thiotépa	Degarelix	Osimertinib, Venetoclax
2018	7	Romidepsine, Carfilzomib	-	Durvalumab, Obinutuzumab, Atezolizumab, Panobinostat, Niraparib
2019	4	Adriblastine	Apalutamide	Brigatinib, Talazoparib

CT : chimiothérapie conventionnelle ; HT : hormonothérapie ; TC : thérapie ciblée ;
mAbs : Anticorps monoclonaux ; Voie orale ; Voie injectable

Au total, sur la période, 66 nouvelles DCI ont été introduites. Parmi lesquelles, 31 étaient des formes injectables et 35 des formes per os (PO). Les thérapies ciblées (TC) sont prépondérantes et représentent plus de la moitié (36/66) des nouvelles DCI prescrites entre 2008 et 2019.

Si nous faisons une corrélation avec les années ayant connu le plus fort taux de croissance des dépenses en AK, nous obtenons :

- L'année 2016 avec un taux de croissance des dépenses en médicaments de 17% : avec le Nivolumab (mAbs) qui représente à lui seul 829 312€ de dépenses soit presque 5% des dépenses en médicaments sur cette année.
- L'année 2017 avec un taux de croissance de 30% : les 4 nouvelles DCI apparues cette année sont responsables de 745 535€ de dépenses, soit environ 3% des dépenses totales en médicaments. A noter également l'apparition sur l'année précédente 2016 de 4 mAbs qui se démocratiseront et représenteront sur 2017, 716 295 € de dépenses, soit presque autant que les nouvelles DCI de l'année, à savoir environ 3% des dépenses totales en AK.
- Sur la période d'accélération des dépenses (2014-2017) sur les 23 nouvelles DCI apparues, 19 étaient des thérapies ciblées, parmi lesquelles 11 mAbs issues de l'innovation thérapeutique et des biothérapies.

Le panel de traitement s'offrant aux prescripteurs n'a cessé de croître au fil des années témoignant bien du dynamisme très important du marché des AK et de l'évolution des prises en charge et stratégies thérapeutiques ces dernières années. En effet, le secteur de l'oncologie est particulièrement dynamique dans la mise au point, le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Les nouvelles DCI apparaissant chaque année appartiennent très souvent aux classes que nous considérons comme innovantes, à savoir les mAbs et les thérapies ciblées (avec en tête les inhibiteurs de tyrosine kinase- ITK). L'augmentation des dépenses en regard témoigne bien de l'impact du prix de ces innovations sur le budget de la PUI.

Ces constatations ont donc orienté nos recherches sur ces innovations, comme nous l'avons également retrouvé dans la littérature. Nous avons alors regardé les dépenses en anticancéreux en fonction du « type » des molécules de chimiothérapie.

IV.2.3. Evolution des dépenses en anticancéreux en fonction du type de molécule

Nous avons décidé de séparer par « types » en 4 grandes familles communément usitées : chimiothérapies conventionnelles (CT), l'hormonothérapie (HT), les thérapies ciblées (TC) et l'immunothérapie (IT). Ainsi nous avons regardé la répartition des dépenses entre ces 4 types de thérapeutique pour chaque année de la période d'étude (**Figure 19**).

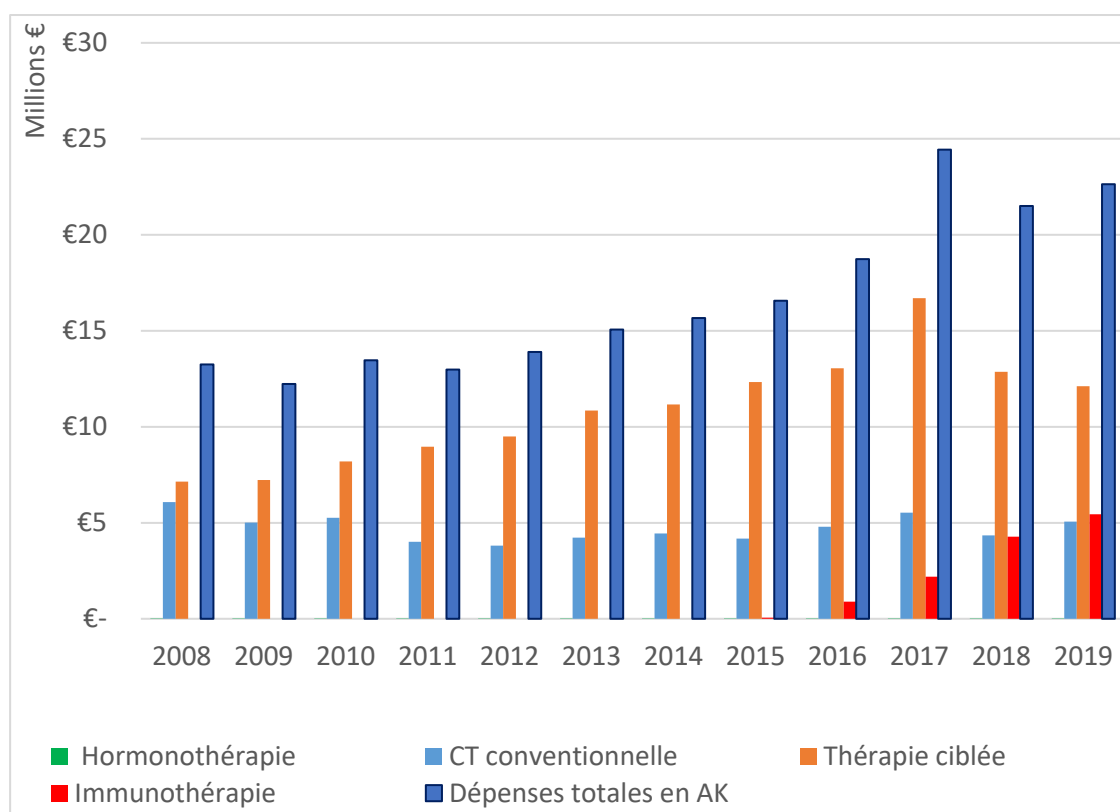


Figure 19 : Evolution des dépenses en fonction du type d'anticancéreux au cours du temps

La nette supériorité des TC en termes de coûts engagés ressort nettement et détermine la dynamique d'évolution de la représentation des dépenses totales en AK. La première inflexion franche de la courbe a lieu en 2015 et correspond à l'arrivée de l'Herceptin® SC. Ses dépenses ont quintuplé en 5 ans entre 2014 et 2019. Un nouveau pic d'inflation du budget apparaît en 2017. Ce pic est lié à la progression du Palbociclib (IBRANCE®) représentant à elle seule 1,4M€, mais également à l'augmentation du trastuzumab IV et SC (4,7 M€) celle du pertuzumab et celle du bévacizumab (2,1 M€ chacun) qui représentent à eux 4 cette année-là 40% des dépenses totales en médicaments. Nous relevons cependant qu'après 2017, les dépenses en TC ont connu une décroissance à contrario de l'immunothérapie dont les dépenses continuent d'augmenter.

En contrepartie les chimiothérapies conventionnelles ont elles, d'abord connu des dépenses en diminution puis une certaine stabilisation sur la fin de la période. Le cabazitaxel et le pémétrexed, en tête des dépenses de CT, représentent entre 5 et 7% des dépenses totales sur les 3 dernières années de l'étude. Ces 2 molécules étant quasiment les dernières à ne pas être génériquées.

L'hormonothérapie reste négligeable en volume de dépenses au fil des ans. En effet, le nombre de molécules innovantes introduites sur le marché est faible pour ce type d'AK. De plus, la consommation ne reflète que les patients traités dans nos murs le temps de l'obtention d'un prix avant le passage en ville de la molécule. La grande majorité des dépenses sont représentées par les prescriptions de ville non visible sur le budget interne médicaments de la PUI (**Figure 19**).

Enfin, il est important de remarquer l'évolution de l'immunothérapie, que nous avons isolé dans notre analyse puisqu'elles sont au cœur des controverses sur les prix des innovations en oncologie. Elles sont apparues sur l'Institut en 2015 (avec le nivolumab) et n'ont cessé dès lors de représenter des dépenses de plus en plus importantes atteignant 5,5M€ en 2019, soit 24% des dépenses totales en médicaments de l'année.

Les taux de croissance moyens de chaque type sur la période sont : pour la CT conventionnel -17% (soit -1,41%/an), pour la Thérapie ciblée +70% (soit 5.8%/an) pour l'Hormonothérapie +60% (5%/an) ; de plus il s'agit d'augmentation portée par l'apparition des nouvelles DCI vues précédemment.

En effet, l'immunothérapie, nouvelle classe, est arrivée portée par 4 DCI : le pembrolizumab, le nivolumab, le durvalumab et l'atezolizumab. Les dépenses associées ont été multipliées par 95 en 5 ans. Elles représentent respectivement pour chaque année entre 2015 et 2019 : 0.3%, 4%, 9%, 19% et 22% des dépenses totales en médicaments.

L'évolution de la répartition des dépenses en fonction du type d'AK est représentée sur l'histogramme (**Figure 20**). La TC se stabilise en représentant un peu plus de la moitié des dépenses en AK alors que l'IT a dépassé la part des CT : ainsi 4 molécules innovantes pèsent financièrement plus lourd que l'ensemble des molécules « anciennes » de CT (l'hormonothérapie représentant des valeurs bien inférieures n'est pas représentée sur les secteurs).

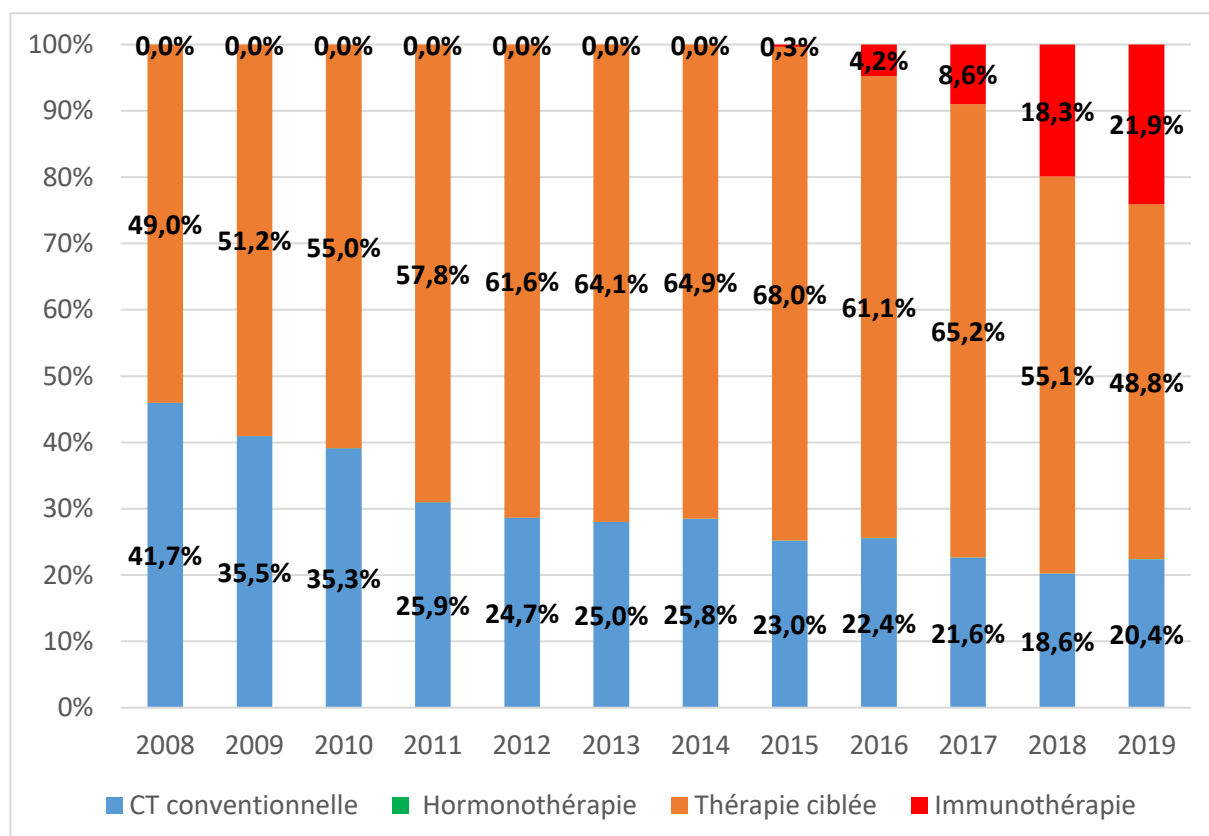


Figure 20 : Evolution de la part des différents types d'AK dans les dépenses totales en médicaments au cours du temps

Tous les types d'anticancéreux ont donc connu une croissance positive, voire une explosion des dépenses pour l'immunothérapie. La dynamique globale de l'évolution des dépenses en AK dépend grandement des TC mAbs et le seul type en régression financière sur la période est celui des chimiothérapies conventionnelles. L'hormonothérapie est totalement masquée du fait de dépenses marginales comparées aux autres types.

Pourtant en termes de quantités et de patients traités, les CT n'ont pas reculé. En effet en 2008, sur la file active de patients recevant un traitement par AK, 88% recevait au moins une CT conventionnelle dans l'année, en 2019 ce pourcentage était toujours de 76% faisant des CT le type d'AK le plus administré aux patients sur une année. En comparaison le taux de patients recevant une IT était de 3% de la file active de patients en 2019. La diminution s'explique donc par le coût de ces CT conventionnelles. Nous pensons à l'impact des génériques.

IV.2.4. Impact des génériques et biosimilaires sur l'évolution des dépenses en anticancéreux

Sur la période d'étude le nombre de génériques disponibles à l'Institut est passé de 11 à 29 entre 2008 et 2019 (**Figure 21**). Comme nous l'avons vu dans la 1ère partie les génériques ont su maîtriser les dépenses par leurs prix bien inférieurs aux molécules princeps.

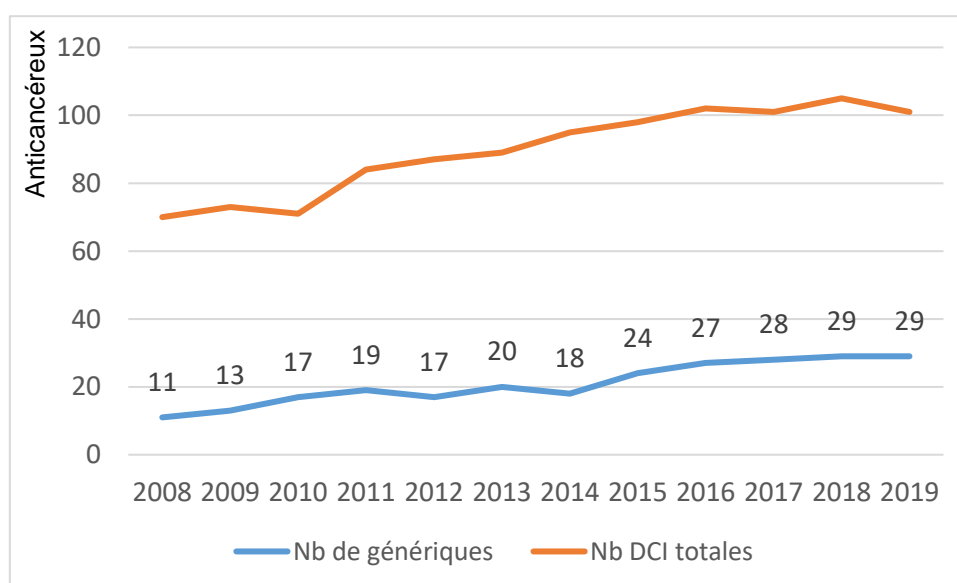


Figure 21 : Evolution du nombre cumulé de génériques disponibles à l'Institut au cours du temps

Si nous prenons l'exemple d'une de nos molécules « phares », le paclitaxel :

En 2008 nous possédions au marché le TAXOL® (princeps) 300MG au prix unitaire toutes taxes comprises (PUTTC) de 108.1€ le flacon. En 2019, pour le même volume et la même quantité de produit le générique le PACLITAXEL avait un PUTTC de 41€. Ce qui représente une économie sur le flacon d'environ 62%.

Ainsi en 2008 le TAXOL® représentait une dépense de 105 417€ pour 225 patients, soit un coût approchant les 470€/patient par année. En 2019 le Paclitaxel représentait une dépense globale de 104 393 € pour 804 patients, soit un coût revenant à 130€/patient par année pour un coût global quasi identique à 2008. Un montant ainsi divisé par plus de 3 en 11 ans. L'exemple du Paclitaxel illustre parfaitement ce que nous observons avec les génériques et l'évolution des CT conventionnelles : à savoir une multiplication des prescriptions de ces « anciennes » molécules et un nombre de patients traités supérieur mais malgré tout de par leur ancienneté et la fin de protection des brevets des coûts inférieurs notamment par l'impact de l'arrivée des génériques et la mise en concurrence des marchés hospitaliers.

En 2008, les génériques représentaient 15.5% du nombre total d'anticancéreux disponibles sur l'Institut, ce chiffre est passé en 2019 à 29%. Ce nombre a donc doublé en part des DCI totales témoignant de l'effort réalisé pour inclure les molécules génériques dans le livret thérapeutique.

Nous avons remarqué que parmi les CT générant le plus de dépenses, nous retrouvons uniquement des molécules qui n'ont pas de génériques (cabazitaxel, pemetrexed...) En parallèle de l'usage croissant des « anciennes » molécules, employées chez plus de malades, dans de nouvelles indications et pour des durées prolongées, on assiste depuis une dizaine d'année à une accélération de l'apparition et de l'usage de très nombreuses « nouvelles molécules ». Celles-ci représentent maintenant une part majeure dans le marché des AK et sont représentées par les biothérapies. Les dynamiques de perte de brevet ont été bien différentes du côté des biothérapies, générant un manque cruel de spécialités biosimilaires disponibles en cancérologie sur cette période. La plupart étant des molécules récentes elles sont toujours sous la protection des brevets. Les AK ne sont pas les seuls concernés par ce problème.

Effectivement pour les biosimilaires, seuls 2 (dans le groupe AK) ont fait leur entrée au livret de l'Institut en 2018 : le TRUXIMA®, biosimilaire du MABTHERA® (Rituximab) et l'HERZUMA®, biosimilaire de l'HERCEPTIN® (Trastuzumab). L'impact économique a été intéressant puisque le prix d'un flacon de MABTHERA® est passé de 1439€ en 2008 à 636€ en 2019 pour le TRUXIMA® même quantité et volume. L'économie réalisée est d'environ 55%. Cela se traduit par des dépenses en 2008 de 1 609 484€ pour 197 patients : soit 8170€/patient/an contre, en 2019, 555 592€ pour 175 patients : soit 3175€/patient pour l'année. Une diminution de la facture de presque 2,5 fois.

Pour le trastuzumab, le prix du flacon d'HERCEPTIN® est passé de 632€ en 2008, à un flacon d'HERZUMA® à 148€ en 2018 (même quantité, même volume), soit une économie de plus de 75%. Cela s'illustre par un volume de dépenses du l'HERCEPTIN® en 2008 de 3 088 690€ pour 211 patients : soit 14 638€/patient/an versus en 2019 un chiffre d'affaires d'HERZUMA® de 468 634€ pour 119 patients : soit 3938€/patient/an. Des résultats économiques très encourageants mais mis en défaut par le manque de chute des brevets de ces biothérapies trop récentes sur la période étudiée puisque en douze ans 2 ont été disponibles sur l'Institut.

D'autre part l'économie possible par l'arrivée de ces biosimilaires a été freinée par le développement de la voie sous-cutanée pour ces 2 molécules : le Rituximab SC et le Trastuzumab SC apparus tous deux en 2015 au PUTTC respectifs de 1777€ et 1507€ les flacons. Les dépenses en 2019 pour le Rituximab SC sont de 689 666€ pour 95 patients soit 7260€/patient pour l'année ; et pour le Trastuzumab SC 2, 8M€ pour 313 patients soit 9160€/patient/an. Cette dernière est d'ailleurs devenue la molécule générant le plus de dépense en 2019 (presque 13% des dépenses en médicaments à elle toute seule). Cela vient

donc grandement atténuer le bénéfice financier constaté du TRUXIMA® et de l'HERZUMA® puisque les dépenses totales pour la molécule Rituximab en 2019 sont de 939 057€ et de 3,3M€ pour le Trastuzumab. Ces formes princeps SC innovantes de par leur rapidité et commodité d'administration très bénéfiques pour le patient représentent également un nouveau poids financier à prendre en compte dans les prises en charge empêchant les biosimilaires d'engendrer des économies (les laboratoires contournent ainsi la diminution de leur chiffre-d'affaires). Ces résultats sont repris dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Evolution des dépenses du Rituximab et Trastuzumab entre 2008 et 2019

RITUXIMAB	2008	2019
PRINCEPS : MABTHERA® IV	1 609 483€	-
BIOSIMILAIRE : TRUXIMA® IV	-	555 591€
SC : MABTHERA® SC	-	689 666 €
TRASTUZUMAB		
PRINCEPS : HERCEPTIN® IV	3 088 690€	-
BIOSIMILAIRE : HERZUMA® IV	-	468 634€
SC : HERCEPTIN® SC	-	2 867 092€

Malgré cet impact positif des génériques sur les dépenses des CT conventionnelles l'évolution totale des dépenses en AK s'est maintenue sur une pente croissante, laissant entendre que les génériques ne sont pas suffisants pour maîtriser les dépenses dans le domaine des AK à l'hôpital. En effet, les types d'AK dits innovants (que ce soit en termes de DCI ou de voie d'administration) semblent peser trop lourd dans la balance face aux diminutions entraînées par les génériques. Les biosimilaires encore trop rares sur le marché à l'époque n'ont représenté qu'une marge d'économie trop maigre, bien qu'intéressante pour l'avenir et leur développement. Mais alors quelles sont les classes ATC qui composent ces molécules innovantes et quel est le poids qu'elles représentent dans les dépenses en médicaments ?

IV.2.5. Evolution des dépenses en AK en fonction de leurs classes ATC

Comme les analyses précédentes le laissaient sous-entendre la classe ATC qui génère le plus de dépenses sur chaque année de l'étude est celle des Anticorps Monoclonaux (mAbs) en 2008 elle représentait 53% des dépenses totales en AK (7, 1M€) et en 2019 elles représentent 73% des dépenses (16, 5M€) avec une valeur qui a donc plus que doublé.

7 classes ATC parmi les 31 retrouvées dans notre base de données, composent les palmarès (top 5) des plus coûteuses de chaque année de la période d'étude, la **Figure 22** représente leur évolution au cours du temps.

Comme nous l'avons exprimé, les mAbs arrivent largement en tête des palmarès des dépenses chaque année, il existe une grande différence entre les dépenses engendrées par les mAbs et les autres classes ATC, de plus de 5 M€ en 2008 à plus de 15 M€ en 2019. Pour cette raison les représentations graphiques ne dépendent pas du même axe en ordonnées sur la **Figure 22** (sinon la représentation graphique des 6 autres classes ATC serait disproportionnée par rapport aux dépenses des mAbs). Malgré des dépenses déjà initialement hautes, les mAbs ont connu une progression durant la période d'étude de +133% (soit des dépenses multipliées par 2.3) passant de 7,1M€ en 2008, à 16,5M€ en 2019.

Ainsi nous passons en 2008 de 6 DCI mAbs représentant 53% des dépenses totales en AK ; à 15 DCI mAbs en 2019, qui représentent 73% des dépenses totales en AK. Un nombre de molécules qui a plus que doublé ainsi qu'un poids financier l'accompagnant.

En ce qui concerne les autres classes ATC (représentées sur la **Figure 22** selon l'axe des ordonnées secondaires, à droite) les chefs de file de chaque classe sont donnés dans l'*Annexe 4* (et sur la **Figure 23**) :

- Les taxanes (avec en tête de file : le Paclitaxel et le Docétaxel), représentaient une classe générant des dépenses très importantes au début de la période d'étude (environ 17% des dépenses totales en AK pour 2008), jusqu'en 2010 où ils ont connu une chute vertigineuse (-44% en 2011 puis -67% en 2012) pour terminer en 2019 par ne représenter plus que 4% des dépenses totales. Cette chute des dépenses concorde bien avec l'apparition du générique du Paclitaxel précédemment évoquée qui a fait chuter le poids financier de cette classe pour la ramener à des dépenses équivalentes aux autres, mais toujours présente dans les classes les plus coûteuses du fait d'une très forte utilisation chez de nombreux patients.
- Les analogues de l'acide folique (Pemetrexed, Raltitrexed, Méthotrexate), les autres antinéoplasiques, les anthracyclines et apparentés, 3 classes ATC représentant les CT conventionnelles et les « anciennes » molécules sont parmi les classes générant le plus de dépenses chaque année. Elles sont d'un ordre de grandeur assez similaire, de quelques centaines de milliers d'euros, soit au plus bas 1% des dépenses en AK (pour les anthracyclines et apparentés en 2009) à 4.5% au plus haut (pour les autres antinéoplasiques en 2017). Les taxanes les rejoignent d'ailleurs après la chute de leurs dépenses.

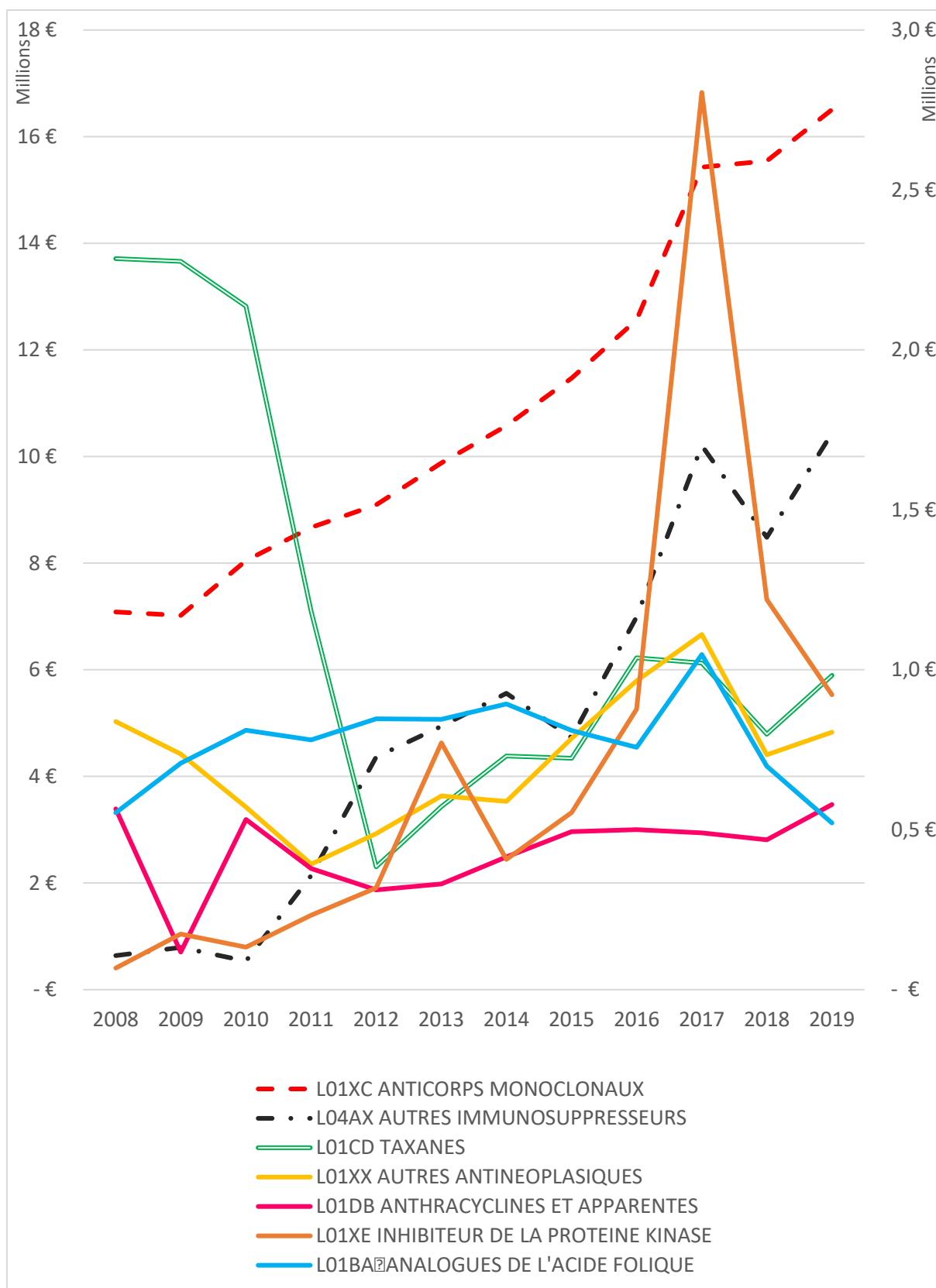


Figure 22 : Evolution des dépenses en AK en fonction des classes ATC au cours du temps

- Enfin les deux dernières classes immunosuppresseurs et ITK se démarquent par la forte progression des dépenses au long de la période d'étude, jusqu'à représenter les 2ème et 3ème classes à l'origine des plus gros coûts à partir de l'année 2017. Il s'agit des autres immunosuppresseurs, avec des dépenses multipliées par plus de 16 entre 2008 et 2019 (de 106 867€ à 1,74 M€) et des inhibiteurs de tyrosine kinase avec des dépenses multipliées par 13 de 2008 à 2009 (de 67 528€ à 924 984€). Ces deux classes sont représentées par des molécules principalement administrées par voie orale et délivrées en rétrocession comme par exemple en 2019 le lénalidomide et le pomalidomide (pour les autres immunosuppresseurs) et l'osimertinib, l'ibrutinib, le brigatinib ou le cabozantinib (pour les ITK) qui sont les représentants de ces classes porteurs des plus hauts coûts. Ce phénomène est donc dû à l'apparition de ces nouvelles molécules sur la période d'étude et la multiplication de leur prescription, mais également à leurs coûts et leurs financements car ils appartiennent aux innovations thérapeutiques que sont les thérapies ciblées (ITK++).

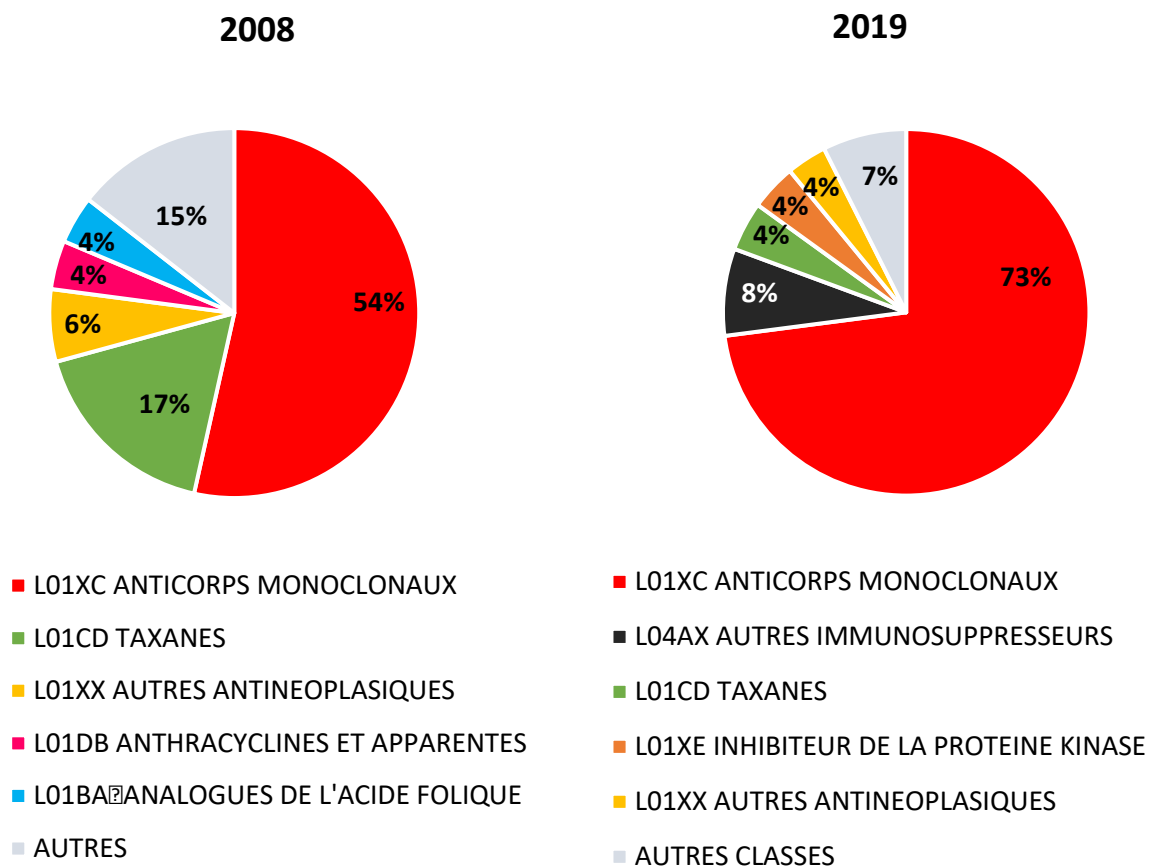


Figure 23 : Evolution de la part des classes ATC formant le top 5 des plus fortes dépenses en AK entre 2008 et 2019

En 2019 les mAbs, représentants des biothérapies et de l'innovation thérapeutique en oncologie, représentent à eux seuls les ¾ du budget AK de la PUI de l'Institut Bergonié.

L'analyse des classes ATC générant le plus de dépenses nous mènent donc une nouvelle fois vers des classes appartenant aux innovations thérapeutiques qui augmentent les dépenses par leur coût et par la multiplication de leurs prescriptions. Ainsi les mAbs (contenant à la fois des thérapies ciblées et de l'immunothérapie) peuvent définir à eux seuls l'évolution de la courbe observée sur la période de l'ensemble des dépenses en AK de la PUI. Ils sont rejoints en 2019 par les ITK et des molécules de rétrocession par voie orale (considérées elles aussi comme innovantes) sur laquelle nous nous pencherons plus tard. Pour la suite de l'analyse, nous avons voulu nous intéresser aux molécules précises (DCI) générant le plus de dépenses chaque année, étant donné que nous en avons d'ores et déjà citées certaines.

IV.2.6. Molécules anticancéreuses injectables les plus coûteuses

Après l'extraction des classes ATC de l'ensemble des molécules anticancéreuses injectables par année, nous avons regardé concrètement quelles molécules étaient responsables des plus importantes dépenses pour chaque année de notre période d'étude et avons dressé un palmarès (top 5) par année. Les résultats sont donnés dans le **Tableau 5**.

Le trastuzumab apparaît comme la molécule générant le plus de dépense tout au long de la période d'étude concordant avec nos analyses précédentes : du type thérapie ciblée et de la classe ATC mAbs. Initialement par voie IV, à partir de l'année 2017 la voie SC prend la tête du classement. Effectivement, cette voie va dans le sens d'une prise en charge ambulatoire (administration sur 5min) moins contraignante pour le patient mais dont, une fois de plus, le prix se révèle plus élevé : 1226€ (PUHT) le flacon ; ce d'autant plus qu'aujourd'hui les biosimilaires du trastuzumab sont arrivés et disponibles sur le marché et au livret de l'Institut (HERZUMA[®], comme vu précédemment).

Tableau 5 : palmarès (top 5) des DCI les + coûteuses par année

Année	N°1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
2008	Trastuzumab	Docétaxel	Bevacizumab	Rituximab	Irinotécan
2009	Trastuzumab	Docétaxel	Bevacizumab	Rituximab	Pemetrexed
2010	Trastuzumab	Docétaxel	Bevacizumab	Rituximab	Pemetrexed
2011	Trastuzumab	Rituximab	Bevacizumab	Docétaxel	Pemetrexed
2012	Trastuzumab	Rituximab	Bevacizumab	Pemetrexed	Cetuximab
2013	Trastuzumab	Bevacizumab	Rituximab	Pemetrexed	Cabazitaxel
2014	Trastuzumab	Bevacizumab	Rituximab	Pemetrexed	Cabazitaxel
2015	Trastuzumab	Bevacizumab	Rituximab	Trastuzumab	Pemetrexed
2016	Bevacizumab	Trastuzumab	Trastuzumab	Rituximab	Pertuzumab
2017	Trastuzumab	Bevacizumab	Pertuzumab	Trastuzumab	Nivolumab
2018	Trastuzumab	Pertuzumab	Pembrolizumab	Nivolumab	Bevacizumab
2019	Trastuzumab	Pertuzumab	Pembrolizumab	Nivolumab	Bevacizumab

Légende :

Thérapie ciblée

Chimiothérapie

Immunothérapie

Les résultats peuvent être séparés en 3 périodes :

- De 2008 à 2015 : quelques CT se maintenaient parmi les molécules les plus coûteuses aux côtés des TC. Il s'agit du pemetrexed et du cabazitaxel, deux molécules qui n'ont pas de génériques.
- 2016 : année de transition où la TC était la source principale des dépenses, cela concorde avec la phase d'accélération des dépenses générales en AK, appuyant à nouveau le fait que l'apparition des thérapies innovantes ont entraîné des coûts supérieurs.
- 2017 à 2019 : entrée des premières immunothérapies sur le podium des molécules les plus coûteuses ne dépassant pas encore les thérapies ciblées toujours en tête. Sur les quatre dernières années de la période d'étude, le top 5 des DCI générant le plus de dépenses est exclusivement composé de biothérapie : des anticorps monoclonaux.

En 2008 le top 5 des DCI représente 70% des dépenses totales en AK tout confondu, en 2019 ce top 5 ne représente plus que 51%. La répartition des dépenses s'est faite entre plus de

molécules au fur et à mesure du temps, cela s'explique par la multiplication des DCI disponibles et la répartition des dépenses sur plusieurs molécules onéreuses. Cependant nous remarquons une nouvelle fois que les molécules en cause concernent les mAbs

Si nous nous intéressons à présent au laboratoire titulaire de l'exploitation et de l'AMM de ces DCI les plus coûteuses de biothérapies (**Tableau 6**). Nous constatons pour l'année 2019 qu'avec l'exploitation du trastuzumab (et dérivés), du pertuzumab et du bévacizumab, du rituximab le laboratoire Roche® représente à lui seul 42% (9,6 M€) des dépenses en AK de notre PUI. Nous parlons là uniquement des dépenses générées dans les 10 DCI les plus coûteuses de l'année. Les laboratoires Merck® (Pembrolizumab) et BMS® (nivolumab) représentent respectivement, avec une seule molécule, 10% (2,5 M€) et 8% (1,8 M€). Cela témoigne du monopole que peuvent posséder certains laboratoires exploitants dans ce domaine de l'innovation en cancérologie.

Tableau 6 : Biothérapies responsables des plus hauts coûts et laboratoire exploitant de l'AMM en 2019

DCI	Laboratoire exploitants
Trastuzumab IV, SC, Trastuzumab-emtansine (princeps)	Roche® = 42% des dépenses en AK de 2019
Pertuzumab	
Bévacizumab	
Rituximab IV, SC	
Atezolizumab	
Pembrolizumab	Merck® = 10% des dépenses en AK de 2019
Nivolumab	Brystol Myers Smith (BMS®) = 8% des dépenses en AK de 2019

Après ces constats désignant les types, les classes ATC et les DCI considérées comme innovantes comme à l'origine des plus importants volumes de dépenses de notre centre, nous avons voulu nous intéresser aux statuts de ces molécules, défini par le mode de financement dont elles relèvent ainsi qu'à l'évolution des dépenses en AK au sein de ces différents modes de financement.

IV.3. Evolution des dépenses en fonction du statut de financement hospitalier

Nous le rappelons il existe 4 grands statuts de médicaments à l'hôpital, dépendant de leur mode de financement : le statut classique appartenant à la T2A à travers les GHS ; et les

statuts dérogatoires que sont la liste en sus (hors-T2A), les ATU et la rétrocession. Nous avons donc étudié l'évolution des dépenses de ces différents modes de financement hospitalier dans notre structure afin d'appréhender celui qui est générateur du plus de dépenses en cancérologie.

IV.3.1. Analyse générale de l'évolution des dépenses des différents modes de financement au cours du temps

Pour cette analyse, nous sommes partis de l'extraction des dépenses totales représentées par chacun des 4 modes de financement hospitaliers chaque année (toutes classes, toutes voies, pas uniquement AK). Leur évolution globale est représentée sur la **Figure 24**. Nous reviendrons dans le détail de chaque mode de financement plus loin.

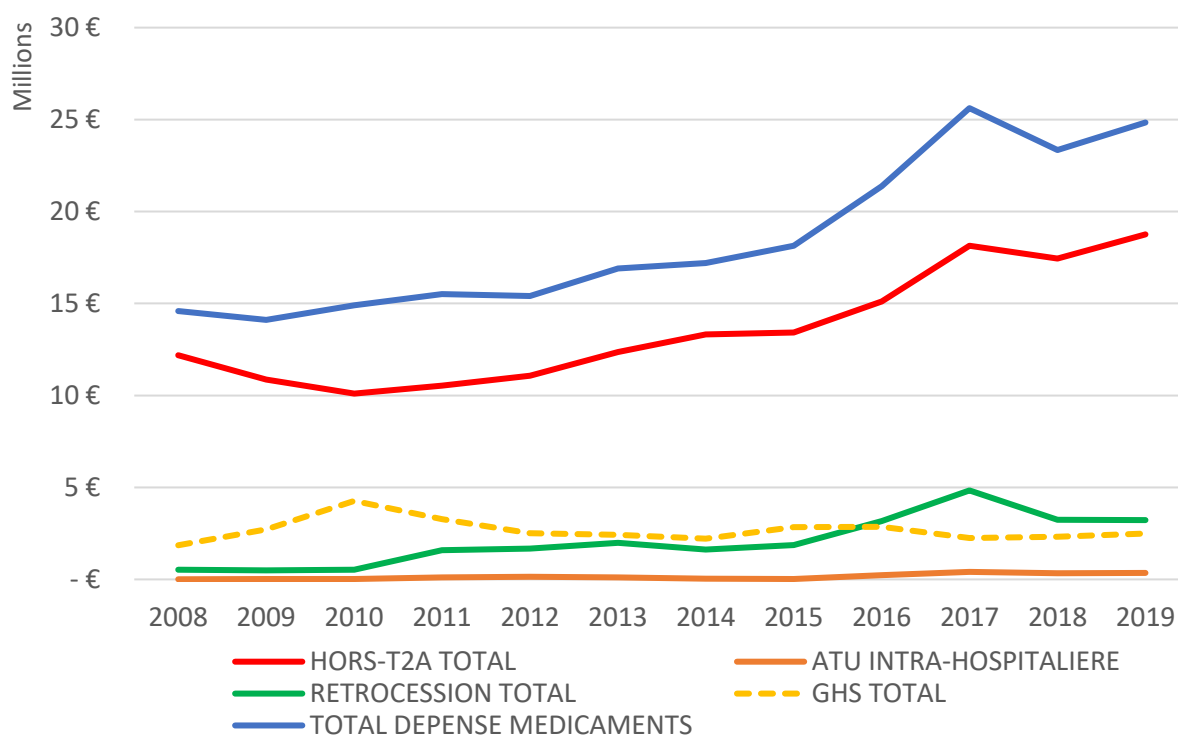


Figure 24 : Evolution des dépenses en fonction des différents statuts des médicaments au cours du temps

Le mode de financement générant les plus hautes dépenses sur toute la période est, la liste en sus. Effectivement cette liste correspond aux molécules les plus onéreuses. Il est donc logique de voir qu'elle est celle qui représente chaque année au minimum 67% (10,1M€ en 2010) des dépenses totales en médicaments et au maximum plus de 84% (12,2M€ en 2008) des dépenses, pour une moyenne de 75% (**Figure 24**). Durant la période, les dépenses de la liste hors-T2A ont connu une croissance de +54% (soit 4.5%/an). La représentation des courbes montre bien l'évolution strictement parallèle entre les dépenses de la liste en sus et les dépenses totales en médicaments prouvant bien que les dépenses totales dépendent intimement des dépenses de la liste en sus. Cependant, nous relevons que la part représentée par la liste en sus dans les dépenses totales n'a cessé de diminuer tout au long de la période

d'étude (malgré qu'elle ait augmenté en valeur brute). Cela signifie donc que d'autres modes de financement ont pris de l'importance au cours de ces douze ans.

En ce qui concerne les dépenses intra GHS, elles apparaissent bien inférieures à la liste en sus. Ce financement représente selon les années 9 (2,2M€ en 2017) à 29% (4,2M€ en 2010) pour une moyenne de 15% des dépenses totales en médicament sur la période (**Figure 24**). Le budget de l'intra GHS a connu une hausse de 34% (+2.8%/an) sur la période. Cependant malgré cette croissance, certaines années ont été marquées par une croissance négative (-24% en 2012). Au total ces dépenses du GHS sont restées stables (en excluant 2010) sur la période d'étude : autour de 2,5M€. La part représentée dans les dépenses totales en médicament a elle aussi connu une diminution. Cela laisse présager une part en augmentation pour les deux autres modes de financement.

La rétrocession hospitalière débute la période d'étude par des valeurs très basses : 4% des dépenses totales (531 000€ en 2008). Puis elle connaît une expansion fulgurante. D'abord en 2011 avec 1,6M€ relevé (soit une croissance des dépenses de +207%, multipliées par 3). Les dépenses se stabilisent alors autour des 1,6M€ (10% des dépenses totales). Puis en 2016, nouveaux pics d'augmentation (+70% en 2016, +54% en 2017) où elles représentent presque 3,2M€ en 2016 et 4,9M€ en 2017 (soit 15 et 19% des dépenses totales en médicament). Sur l'ensemble de la période le taux de croissance a été multiplié par 6 (soit 42%/an). A partir de 2016 et sur la fin de la période d'étude les dépenses de la rétrocession ont dépassé celles du GHS. La proportion des dépenses de rétrocession par rapport aux dépenses totales a augmenté de 10% entre 2008 et 2019 (**Figure 24**).

Néanmoins, le GHS et la rétrocession représentent tout de même des dépenses 5 à 9 fois inférieures à celles de la liste en sus, sur l'ensemble de la période (GHS [2 - 8 fois] Rétrocession [4 - 22 fois]).

En ce qui concerne les ATU intra hospitalières (rétrocession exclue), nous sommes sur des ordres de grandeur très différents : elles représentent de 0.04% en 2008 à 1.5% en 2019 des dépenses totales en médicaments. Elles ont ainsi connu une part croissante (multipliée par 37) dans les dépenses totales en médicaments. Cependant les différences de coûts⁶¹ avec les autres statuts donnent un aspect écrasé de la courbe sur la **Figure 24**. Pour cette raison la **Figure 25** isole la représentation graphique des dépenses liées aux ATU.

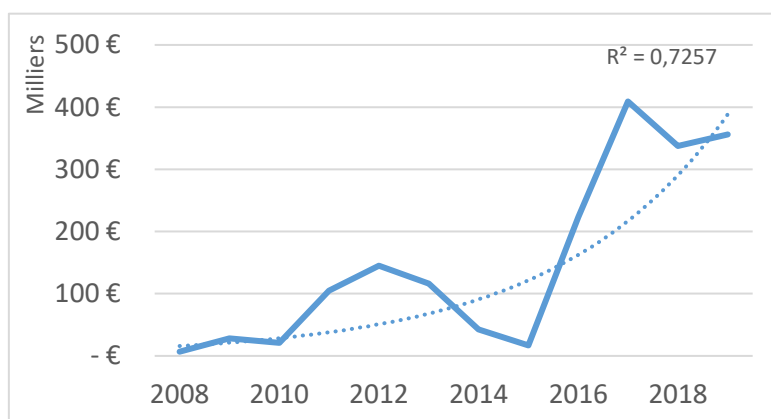


Figure 25 : Evolution des dépenses des molécules bénéficiant d'une ATU au cours du temps

⁶¹ De nombreuses ATU sont effectivement fournies gratuitement par les laboratoires comme nous l'avons vu dans la 1^{ère} partie

Ces dépenses ATU ont connu elles aussi une augmentation assez impressionnante, sur l'ensemble de la période les dépenses ont été multipliées par 52 passant de 6 760€ en 2008 à 356 000€ en 2019 (soit un taux de croissance de 466%/an).

Sur la **Figure 25**, le meilleur modèle pour représenter la courbe des tendances de l'évolution au cours du temps des dépenses en ATU est de type exponentiel, avec une assez bonne corrélation ($R^2=0.73$). Nous pourrions par cette approche et cette modélisation prédire l'évolution de ces dépenses dans les années à venir (nous y reviendrons dans la discussion).

La répartition des dépenses entre les différents statuts pour les années 2008 et 2019 est donnée sur la **Figure 26**. Cette figure résumé les tendances générales que nous venons de décrire.

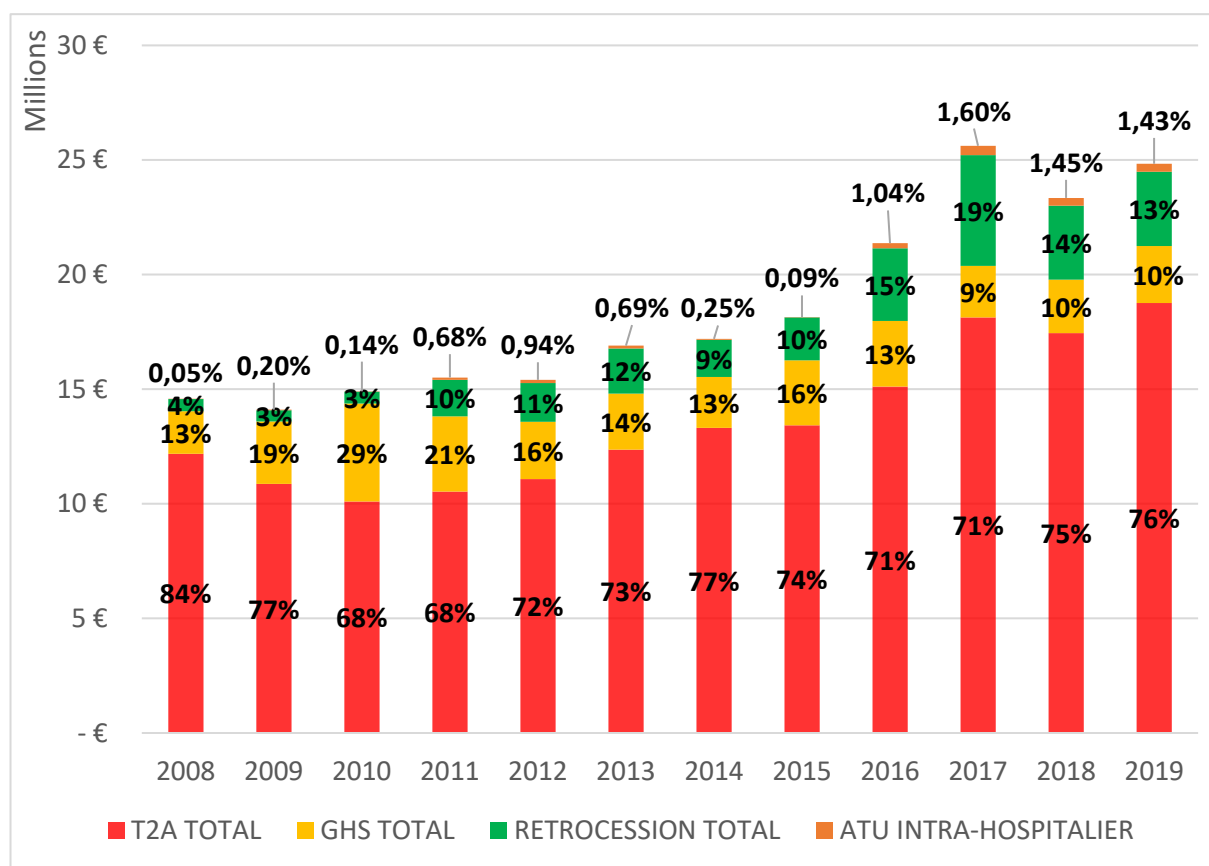


Figure 26 : Evolution de la part représentée par chacun des modes de financement hospitalier au cours du temps

Sur cette représentation en histogramme empilé (**Figure 26**), nous constatons bien l'évolution des modes de financement sur notre période d'étude : avec la liste en sus largement en tête des dépenses, puis petit à petit la rétrocession et les ATU qui progressent au détriment des dépenses du GHS et du hors-T2A qui représentent une part moins importante des dépenses totales en 2019.

A présent, nous allons nous intéresser plus en détails aux 3 modes de financement spécifiques que sont le hors-T2A, les ATU et la rétrocession qui constituent aujourd'hui, nous

le rappelons, des innovations réglementaires spécifiques à la France en matière d'accès précoce, équitable et facilité à l'innovation.

IV.3.2. Analyse de l'évolution des dépenses de la liste en sus (hors-T2a)

Tout d'abord nous avons extrait de la liste en sus les dépenses correspondant aux anticancéreux afin d'observer la part qu'ils représentent (**Figure 27**).

Notre liste en sus est quasi-exclusivement composée d'AK puisqu'ils représentent chaque année 98,7% (en moyenne) des dépenses de la liste en sus de la T2A. L'évolution des dépenses de cette liste en sus est donc en réalité le reflet de l'évolution des dépenses en AK de notre centre. En particulier des AK onéreux et innovants, comme nous allons le voir.

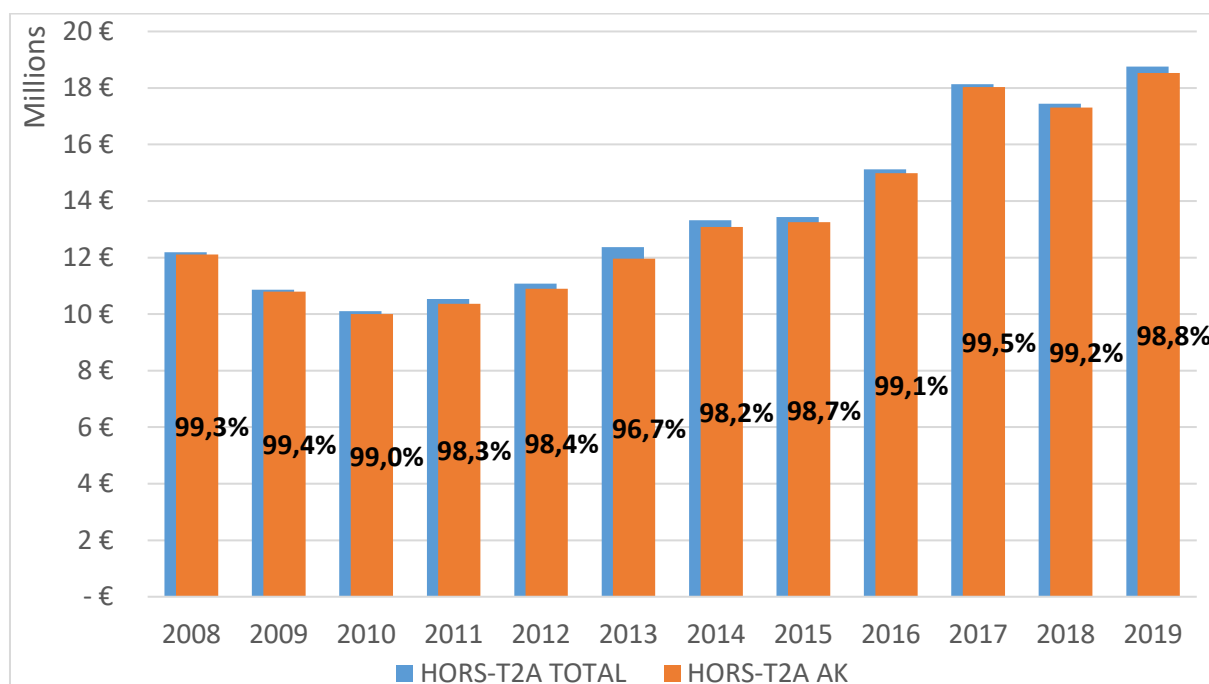


Figure 27 : Evolution de la part représentée par les AK sur les dépenses en sus de la T2A au cours du temps

MIN : 96,7% MAX : 99,8% MED : 98,9% MOY : 98,7% DS : 0.7%

Lorsque nous rentrons dans le détail des AK concernés (classe ATC, type) nous retrouvons bien les mêmes résultats que précédemment. Les plus importantes dépenses observées dans l'analyse par classe ATC ou par type d'AK correspondent finalement à des molécules qui sont inscrites sur la liste hors-t2a.

Analyser les dépenses de la liste en sus revient donc à analyser les classes ATC des AK générant les plus grosses dépenses.

Ainsi en 2008 les mAbs et les taxanes représentent respectivement 7M€ et 2,3M€ soit 58% et 19% des dépenses totales de la liste en sus avec en chefs de file :

- Pour les mAbs : le trastuzumab avec 3M€ (26% des dépenses de la liste en sus), le bévacizumab avec 1,7M€ (15% des dépenses de la liste en sus) et le rituximab avec 1,6M€ (13% des dépenses de la liste en sus)
- Pour les taxanes : le taxotère avec 2,1M€ (94,7% du budget « taxanes »)

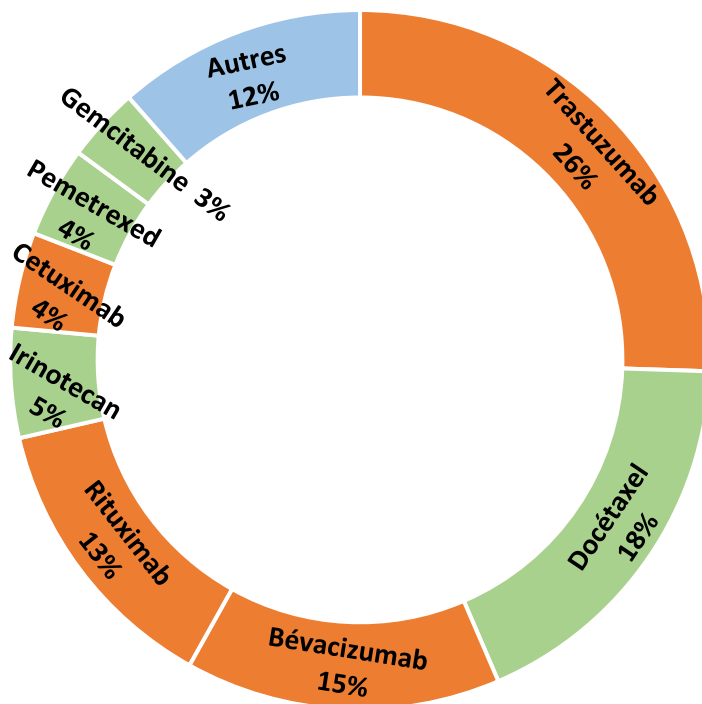
A la fin de la période en 2019, la tendance retrouvée est aussi comparable aux analyses précédemment menées. Les mAbs explosent avec 16M€ et représentent 86% des dépenses de la liste en sus alors que les taxanes n'en représentent plus que 4% avec 745 000€. Les chefs de file sont multiples pour les mAbs désormais :

- Trastuzumab mais SC (19%) et le pertuzumab (19%), le pembrolizumab (13%), le nivolumab (10%), le bévacizumab (8%) et le trastuzumab-emtansine (7%)
- Au sein des mAbs si nous faisons un focus sur les immunothérapies nous constatons en 2019 qu'elles représentent 26% des dépenses de la liste en sus soit 4,9M€ pour 4 molécules (pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, atezolizumab)
- Les taxanes eux sont uniquement représentés par le cabazitaxel (4%), le docétaxel et le paclitaxel ayant été radiés de la liste en sus respectivement en 2013 et 2010.

Les coûts des molécules AK de la liste en sus restent concentrés sur très peu de molécules en 2008 (**Figure 28**). 89 % des coûts de la liste en sus sont répartis entre 8 molécules AK et seulement 11 % pour les autres molécules inscrites. Parmi ces 8 molécules 4 étaient des mAbs (en orange) et 4 des CT conventionnelles (en vert sur la figure). La même représentation en 2019 (**Figure 28**) indique que la même proportion des dépenses est représentée par 14 molécules.

Sur la période d'étude, l'ensemble des mAbs étaient tous inscrits sur la liste en sus. L'évolution des dépenses de la liste en sus a clairement été dépendante des AK et en particulier de la classe des mAbs.

2008



Legénde :

- Biothérapie (mAbs)
- Chimiothérapie conventionnelle

2019

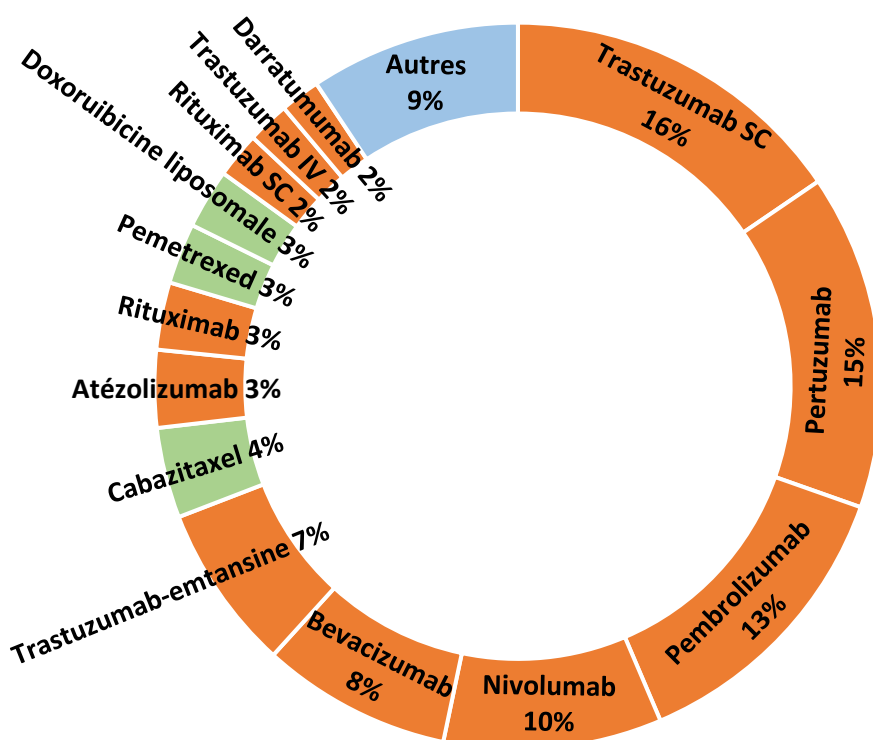


Figure 28 : Part représentée par les DCI générant le plus de dépenses sur la liste en sus en 2008 et 2019

La **Figure 29** représente l'évolution des dépenses centrée sur les AK, les mAbs et les immunothérapies (IT).

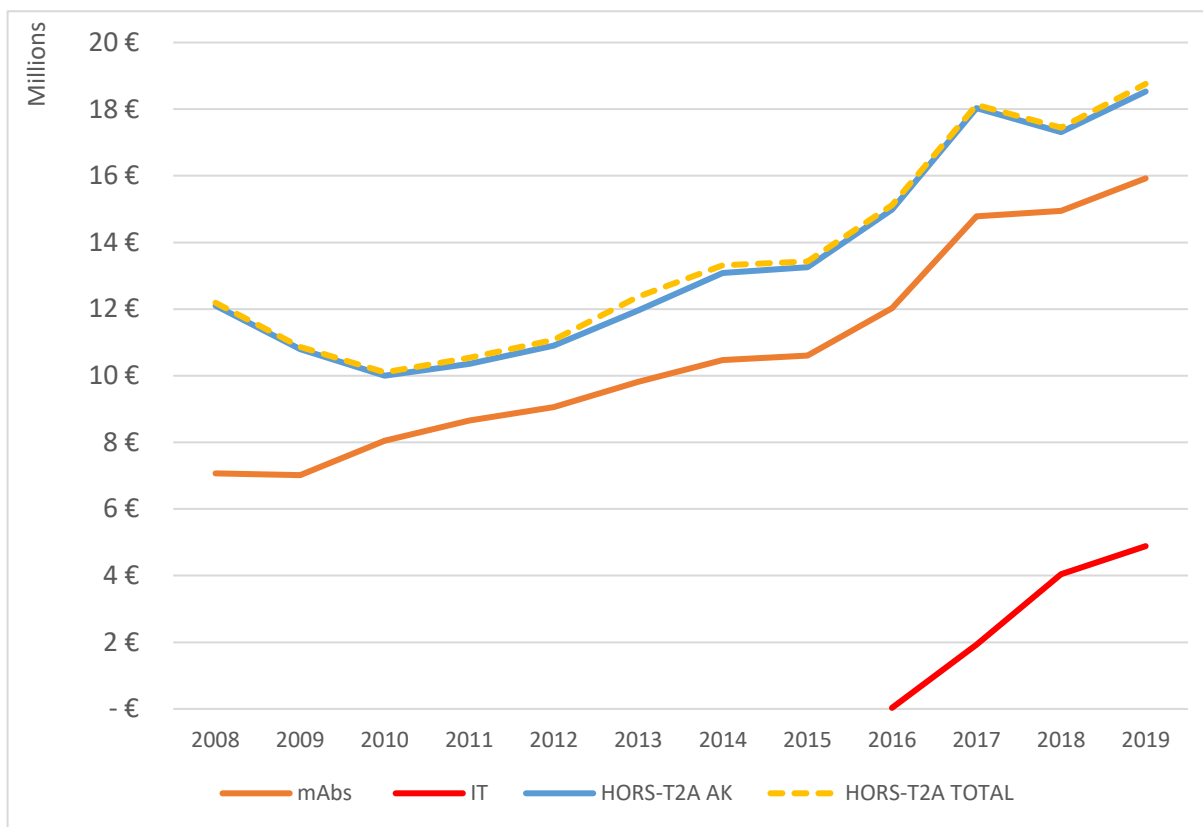


Figure 29 : Evolution des dépenses en AK (mAbs et IT) inscrits sur la liste hors-T2A au cours du temps

La baisse transitoire des dépenses totales de la liste en sus entre 2008 et 2012 (**Figure 29**) correspond à la radiation de CT conventionnelles comme le paclitaxel, l'irinotecan, l'épirubicine ou encore le taxotère. Ces radiations ont fait suite aux réajustements de l'époque réalisés par la HAS et le ministère de la santé (nous rappelons que cette liste en sus est réévaluée en continu).

A contrario l'augmentation des dépenses qui s'en suit est due à l'apparition des mAbs, qui étaient au nombre de 6 spécialités en 2013 et sont passées à 19 spécialités en 2019 avec l'évolution financière que nous venons de voir. Dans les impacts majeurs, l'arrivée du pertuzumab en 2014 dans le cancer du sein et des extensions d'indication comme celle du bévacizumab en 2015⁶² dans le cancer de l'ovaire et gynécologique ou le nivolumab en 2017 et 2018 dans le poumon, le rein et les voies aéro-digestives⁶³. Sans oublier l'impact majeur sur la fin de la période avec l'apparition des immunothérapies entre 2016 et 2019. La première immunothérapie est apparue en 2016 (nivolumab), ses dépenses n'ont cessé de grossir au fil des années : multipliées par 50 en 2017. A partir de 2017, l'arrivée des autres immunothérapies, dont nous pouvons citer l'impact financier du pembrolizumab en 2018 : plus de 2M€ de dépenses (soit 11% des dépenses totales de liste en sus) a continué de tirer les

⁶² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13974_AVASTIN_PIC_EI_Avis2_CT13974.pdf

⁶³ <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66367812>

dépenses de la liste en sus vers le haut. Une extrapolation de cette dynamique laisse envisager des dépenses

Afin d'illustrer cette analyse des dépenses des AK de la liste en sus, nous nous sommes centrés sur quatre molécules types (particulièrement « exemplaires » des pratiques) Elles illustrent la dynamique rapide des évolutions de pratique d'un point de vue qualitatif. Il s'agit du trastuzumab, du rituximab, du pemetrexed et du docétaxel. Seule la voie IV sera évoquée pour la suite. La dynamique d'évolution de l'utilisation de ces molécules est illustrée dans la **Figure 30** suivante.

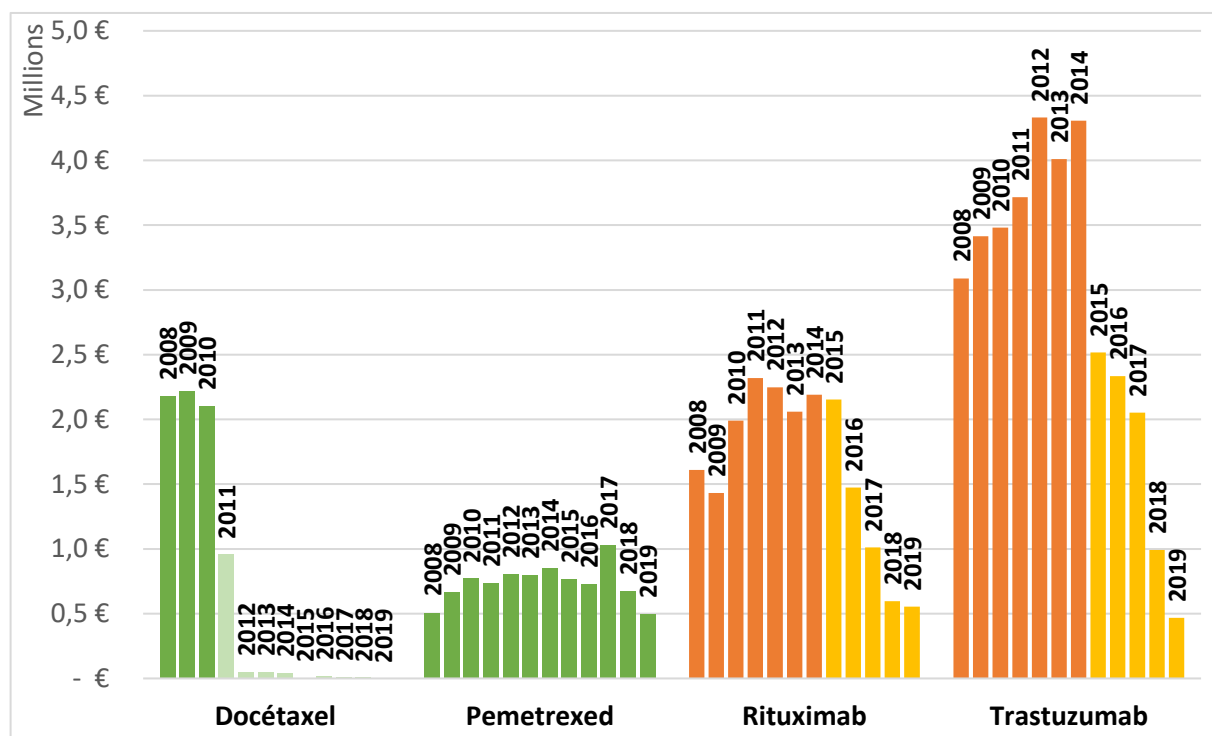


Figure 30 : Evolution des dépenses de 4 molécules "exemplaires" au cours du temps

- Le docétaxel (Taxotere®) a d'abord connu des dépenses très élevées et relativement stables. Cette CT faisait partie du traitement standard des cancers du sein en situation adjuvante et en situation métastatique. Outre ce cancer très fréquent, le docetaxel est indiqué dans plusieurs autres cancers dont le poumon et la prostate. Il a donc connu une très forte utilisation au début des années 2000, par ses nombreuses indications. Cependant nous constatons qu'après l'année 2011 ses dépenses ont chuté drastiquement. Effectivement, dès l'année 2012 le générique du docétaxel est autorisé sur le marché. Grâce à cette substitution, une baisse du prix d'achat a été permise et la prise en charge financière jugée compatible avec les tarifs des GHS concernés de chimiothérapie. Ainsi la sortie de la liste en sus pour rejoindre le financement au sein du GHS a eu lieu la même année. Enfin, au sein de notre Institut, le docétaxel a été remplacé par le paclitaxel suite à une enquête ANSM pour toxicité et surmortalité dans le cancer du sein. Tous ces éléments combinés ont donc entraîné une très forte chute des dépenses liées à cette molécule. Cette situation illustre l'impact de l'arrivée d'un générique sur le marché, entraînant un changement de statut/mode de financement à

l'hôpital par la baisse de son prix. Pour terminer elle illustre aussi l'impact de l'application de nouveaux standards de pratique suite à des recommandations officielles.

- Le pemetrexed (Alimta®) a connu une hausse de ses dépenses entre 2009 et 2014. Ce produit appartient toujours à ce jour à la liste hors-T2A et aucun générique n'existaient au cours de la période d'étude⁶⁴. Sur la fin de la période d'étude une décroissance de ses coûts s'amorce après le pic atteint en 2017 et ce notamment par l'arrivée imminente de génériques. Néanmoins le pemetrexed demeure une des CT conventionnelles entraînant le plus de dépenses sur l'ensemble de la période d'étude. Sa situation illustre l'impact économique de durées croissantes de traitement et l'impact de l'anticipation de l'arrivée d'un générique.

- Le rituximab (Mabthera®) est un mAbs, une thérapie ciblée active uniquement sur les lymphocytes B composants majoritaires des lymphomes non hodgkiniens, une forme de néoplasie lymphoïde fréquente. Ici aussi, nous pouvons décomposer l'analyse en deux périodes. La première de 2008 à 2015 où le chiffre d'affaires de la molécule n'a cessé de croître et d'être relativement important. En effet, les indications du rituximab ont été largement étendues au cours de ces années. De plus, la prolongation du traitement a également montré une amélioration de la survie dans le sous-groupe des lymphomes folliculaires. La croissance observée est donc liée à l'impact économique des indications élargies associé à des durées de traitements prolongées. Puis en 2015, la voie SC fait son apparition. Une chute des dépenses de la voie IV est alors amorcée dès 2016. Enfin en 2018 les biosimilaires du rituximab arrivent sur le marché et vont à leur tour faire chuter les dépenses sur la fin de la période d'étude. Cette situation illustre donc l'impact de l'utilisation de nouvelles voies d'administration et la répartition des dépenses entre différents produits d'une même DCI, ainsi que l'impact des biosimilaires.

- Le trastuzumab (Herceptin®) est un mAbs, une thérapie ciblée active uniquement dans les cancers surexprimant le récepteur HER2 (sein). L'évolution de ses dépenses est décomposable en 2 parties. Entre 2008 et 2017, cette molécule a connu un chiffre d'affaires élevé et en augmentation du fait d'une utilisation de plus en plus large. Cela a notamment été rendu possible par l'accès rapide à la réalisation et au financement conjoint des tests conditionnant sa pratique (détection de la surexpression HER2). Cependant dans la deuxième partie de l'étude, les dépenses du trastuzumab chutent fortement. En particulier sur l'année 2015, qui correspond en réalité à l'arrivée sur le marché de sa forme SC. Ainsi cette molécule qui était « reine » des dépenses a vu son volume de dépenses se répartir entre 2 produits différents, ayant pour conséquence une forte diminution de l'utilisation de la forme IV (beaucoup plus contraignant pour le patient comme nous l'avons déjà évoqué). Cette chute s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude, amplifiée notamment par l'arrivée en 2018 des premiers biosimilaires qui ont permis une diminution du prix de la molécule et ce, malgré une utilisation toujours aussi importante. Cette situation illustre donc l'impact de la multiplication des produits avec répartition des dépenses entre deux voies d'administration, elle illustre également l'impact des changements de pratique standard à travers la favorisation de

⁶⁴ En 2021 certains génériques sortent mais pour des problèmes de brevet il est très compliqué de choisir ce marché sans risquer des poursuites judiciaires.

l'ambulatoire et du bien-être du patient (voie SC). Enfin elle illustre sur la fin de la période l'impact de l'introduction sur le marché d'un biosimilaire.

Enfin, si nous regardons maintenant le nombre de patients ayant reçu au moins une molécule de la liste en sus chaque année (**Figure 31**), nous nous rendons compte que plus de la moitié des patients traités par chimiothérapie a reçu au moins une molécule hors-t2A chaque année. Nous retrouvons bien le creux entre 2010 et 2012 suite à la radiation de spécialités de la liste à cette période, en corrélation avec l'analyse des dépenses précédente. Au total, ce nombre de patients a connu une croissance de + 36% sur la période d'étude (1,3%/an).

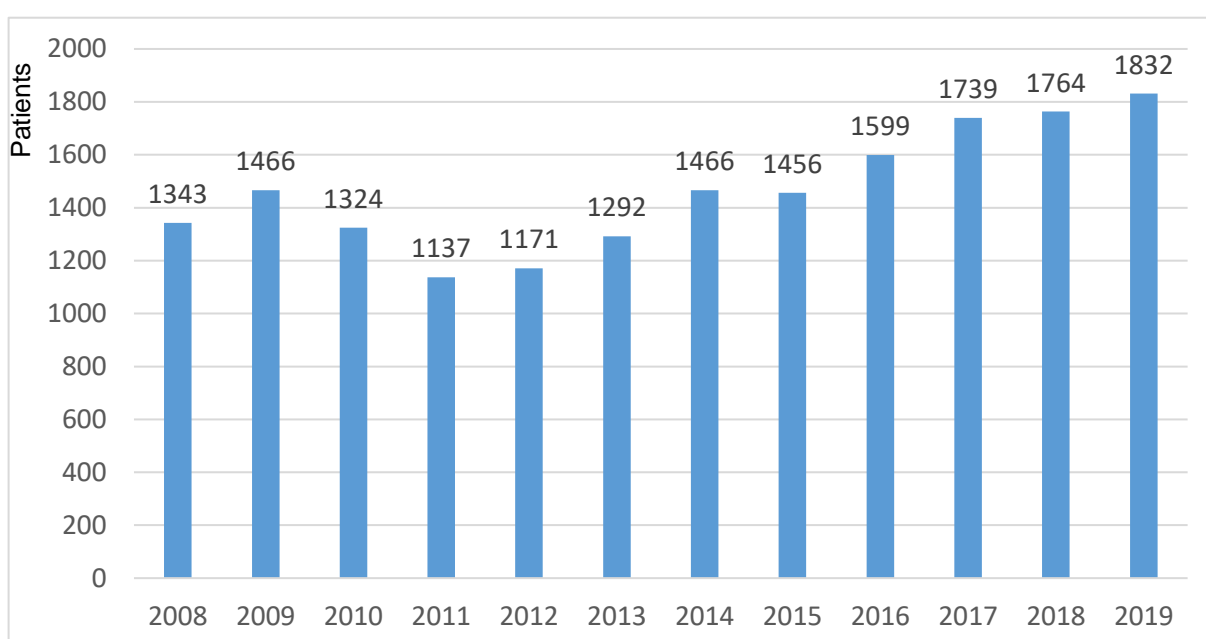


Figure 31 : Evolution du nombre de patients traités par une molécule de la liste en sus au cours du temps

L'impact de la liste en sus est donc majeur avec plus de molécules innovantes inscrites, plus de patients traités entraînant une forte croissance des dépenses pharmaceutiques. Les apparitions de ces innovations le plus souvent d'emblées inscrites sur cette liste en sus ont été couplées à la multiplication de prescription de celles déjà existantes depuis quelques années auparavant (mAbs notamment). Cela a donc conduit à cette croissance des dépenses de la liste en sus de notre PUI qui s'est fortement accélérée sur la fin de la période d'étude. La liste en sus est l'élément moteur de la croissance des dépenses pharmaceutiques de la PUI. Nous allons à présent nous intéresser au deuxième mode de financement dérogatoire que sont les ATU.

IV.3.3. Analyse de l'évolution des dépenses des ATU

Nous allons à présent nous intéresser aux dépenses des molécules bénéficiant d'une ATU. Comme nous l'évoquions précédemment, il existe très peu de données sur ce statut ATU et les dépenses qu'il peut représenter dans la littérature. Les requêtes réalisées dans notre centre retranscrivent l'impact financier que représente ce mode de financement. La difficulté majeure des ATU, est qu'elles possèdent un double circuit : un circuit intra-hospitalier (bien souvent pour les molécules injectables) et un circuit ambulatoire par la rétrocession hospitalière (bien souvent les molécules PO) où le patient repart à domicile avec son traitement. De plus, lorsqu'une ATU est en phase d'obtenir une AMM, son statut bascule et devient « intermédiaire » avec le dispositif post-ATU. Ce dispositif représente un biais dans nos chiffres car le logiciel ne peut pas le différencier.

Tout d'abord, pour les ATU la part représentée par les AK est majeur. A une ou deux exceptions près, toutes les ATU qui ont été délivrées sur l'Institut entre 2008 et 2019 concernaient une classe d'AK. Parmi ces exceptions nous retrouvons le Vistogard® le Voraxaze® (nous y reviendrons). Ou encore des produits radiopharmaceutiques comme le Luthatera®.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une ATU témoigne du développement de ce statut au sein de notre centre, avec une multiplication par plus de 7 du nombre de patients sur la période d'étude (**Figure 32**).

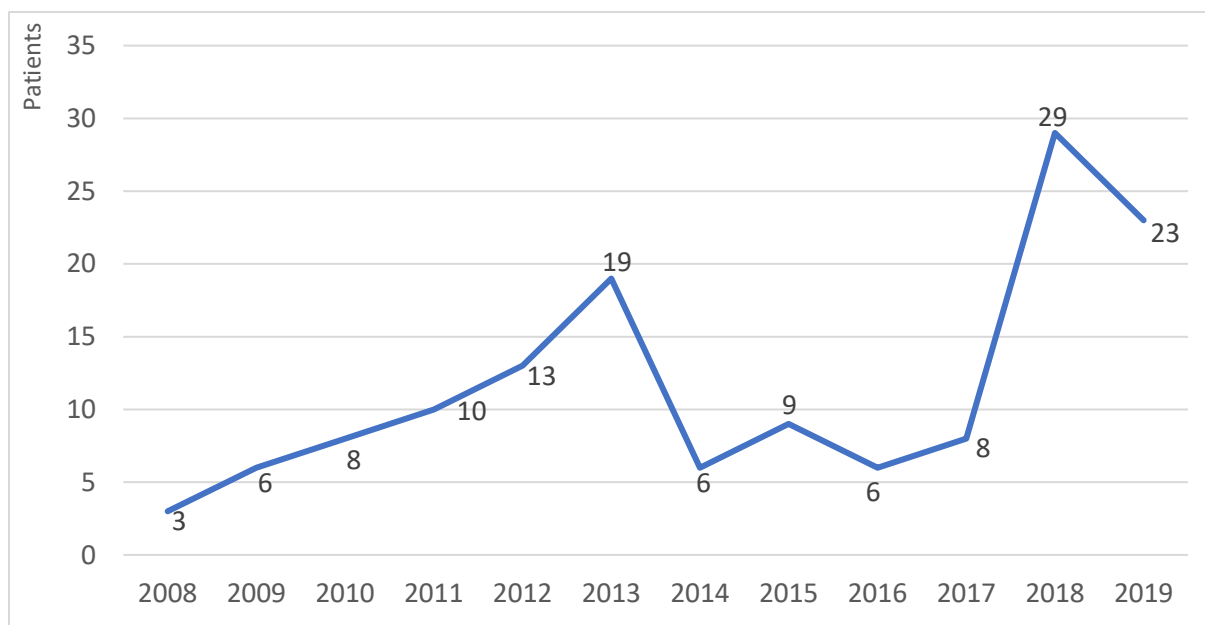


Figure 32 : Evolution du nombre de patients sous ATU au cours du temps

La **Figure 25** (page 54) nous a montré la multiplication des dépenses dues aux ATU par 52 sur la période d'étude. Une augmentation des coûts bien plus fulgurante que celle du nombre de patients

Après extraction des dépenses représentées par les AK bénéficiant d'une ATU (**Figure 33**) nous constatons que pour ce mode de financement aussi une forte croissance a été observée. Néanmoins cela représente une part très faible des dépenses totales en médicament et un nombre de patient très marginal. Nous l'avons vu dans l'analyse générale des modes de financement, la modélisation optimale des dépenses en ATU était celle d'un modèle exponentiel. Ces dépenses ont donc effectivement été multipliées par 52 au cours de la période d'étude et l'on peut craindre une croissance importante pour les années à venir, car directement en lien avec l'essor actuel de l'innovation.

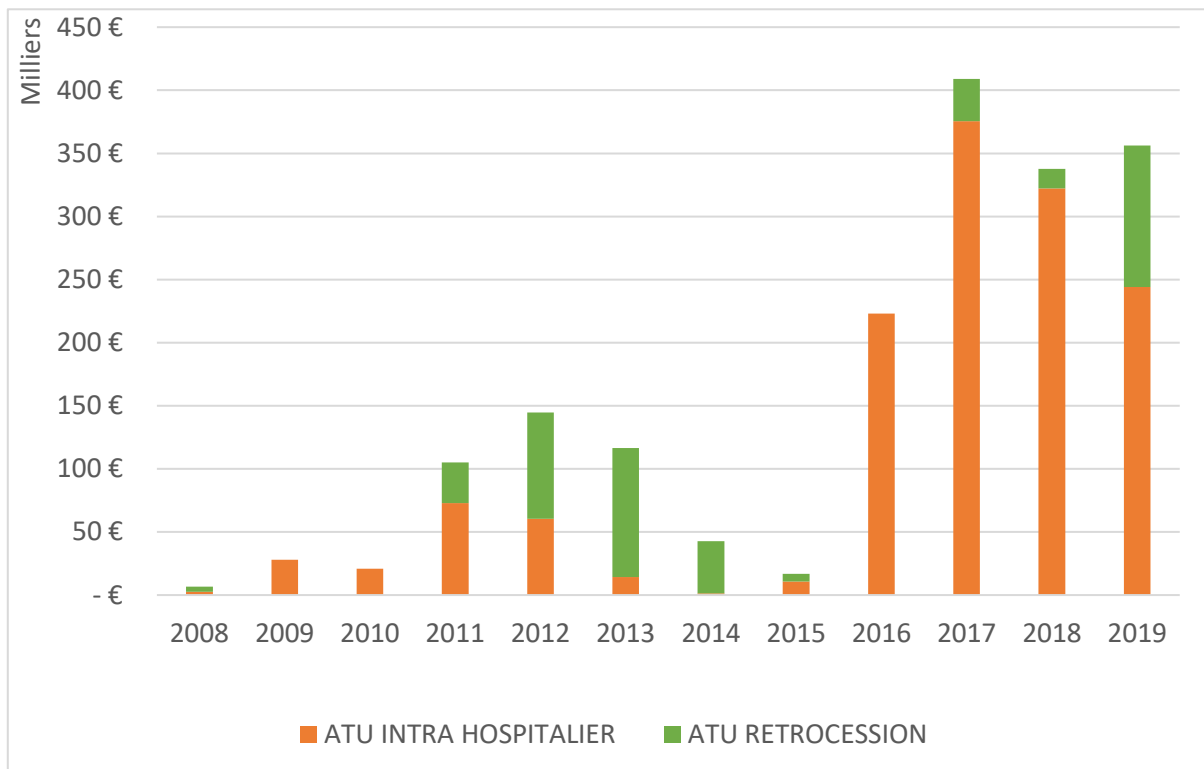


Figure 33 : Evolution des dépenses des AK en ATU au cours du temps (intra-hospitalier et rétrocession)

Si nous observons la répartition entre les ATU intra-hospitalières et les ATU en rétrocession, nous constatons que la part majoritaire dans les dépenses est représentée par l'intra-hospitalier : c'est à cette part que nous nous intéresserons principalement dans cette partie (la part des ATU en rétrocession appartenant aux dépenses de la rétrocession hospitalière).

Nous retrouvons les constatations exprimées dans la littérature : avec notamment la chute des dépenses en 2014, expliquée par un grand nombre d'obtention d'AMM de produits sous ATU cette année-là (42). Cependant après l'année 2015, la croissance la plus fulgurante a lieu et se poursuit jusqu'en 2017. Notamment grâce à la réforme des ATU, qui a permis (à cause des immunothérapies) d'ouvrir une ATU sur une nouvelle indication pour un produit

disposant déjà d'une AMM (ATU d'extension d'indication et Recommandation Temporaire d'Utilisation-RTU⁶⁵).

Si nous nous penchons plus en détail sur les molécules responsables :

- Pour l'évolution en creux des dépenses entre 2014 et 2015 il correspond notamment à l'obtention de l'AMM du crizotinib (ITK) en deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules ALK+ en 2013 générant une chute de ses dépenses dans le financement ATU de 2014 : passant de 115 541€ à 1451€ (soit presque 80 fois moins). Cela illustre bien l'impact économique de l'obtention d'une AMM d'un produit sous ATU sur le volume de dépense en ATU (et inversement).
- En ce qui concerne la phase de croissance accélérée des dépenses entre 2015 et 2017, nous constatons d'abord qu'elle intéresse les ATU en intra-hospitalier. La molécule en cause est une nouvelle fois un mAbs, il s'agit du nivolumab qui malgré l'obtention de son AMM en 2016 restera pour une part sous ATU dans le cadre d'une extension d'indication dans le cancer rénal. Ainsi le nivolumab représente à lui seul 85% des dépenses des ATU en 2015 puis 62% en 2016 et 64% en 2017. Une biothérapie mAbs et immunothérapie est donc ici aussi responsable des plus hauts coûts.
- Cette tendance se poursuivra en 2018 avec l'arrivée de 2 autres mAbs immunothérapies : l'atézolizumab et le durvalumab représentant en tout 37% des dépenses en ATU intra-hospitalières de 2018. Cette part des mAbs passe en 2019 à 27% avec l'obtention des AMM pour les deux molécules. Malgré cela certaines de leurs extensions d'indication demeurent en ATU en 2019.

Aux côtés de ces mAbs immunothérapies, nous retrouvons également des molécules innovantes par voie orale comme les ITK (lorlatinib), les inhibiteurs de PARP (olaparib, talazoparib), respectivement responsables de 22 000€ (6%) et 34 751€ (31%) des dépenses totales en ATU intra-hospitalier en 2018 et 2019. Une part multipliée par 5. Ces molécules sont en plus souvent rétrocedées et peuvent ainsi représenter des facteurs de variation importants sur le budget de la rétrocession hospitalière. Une accélération des dépenses est observée pour ces molécules PO, notamment par le biais de la rétrocession comme nous le verrons plus loin.

La **Figure 34** représente l'évolution de la part des AK dans les dépenses en ATU intra-hospitalière en fonction de leur classe ATC.

Ainsi en 2008 2 classes ATC se partagent les dépenses, la classe majoritaire étant celle des mAbs (97% des dépenses intra hospitalières), accompagnés pour une petite part des ITK (3%). Alors qu'en 2019 les dépenses sont réparties entre 5 classes ATC.

En 2019 (tout comme en 2009, 2010, 2011, 2012, 2016, 2017 et 2018) une molécule apparaît très importante malgré qu'elle ne soit pas à proprement parler un AK. Il s'agit du VORAXAZE® qui est l'antidote du surdosage au méthotrexate. L'utilisation ou non du Voraxaze® peut énormément influencer sur la dépense intra-hospitalière des ATU, pour cette raison nous avons fait le choix de l'inclure dans l'analyse des dépenses des AK. Son coût

⁶⁵ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/recommandation-temporaire-d-utilisation-rtu>

extrêmement important est passé de 7000€ en 2008 à plus de 21 000€ le flacon en 2019. Il représente d'ailleurs la part majoritaire des dépenses en 2019 (et dans toutes les autres années où l'ATU a été demandée). Les autres classes en 2019 sont portées par :

- Les mAbs : avec l'Atezolizumab
- Les ITK : avec le brigatinib et le lorlatinib,
- Les autres antinéoplasiques : avec le veneteoclax

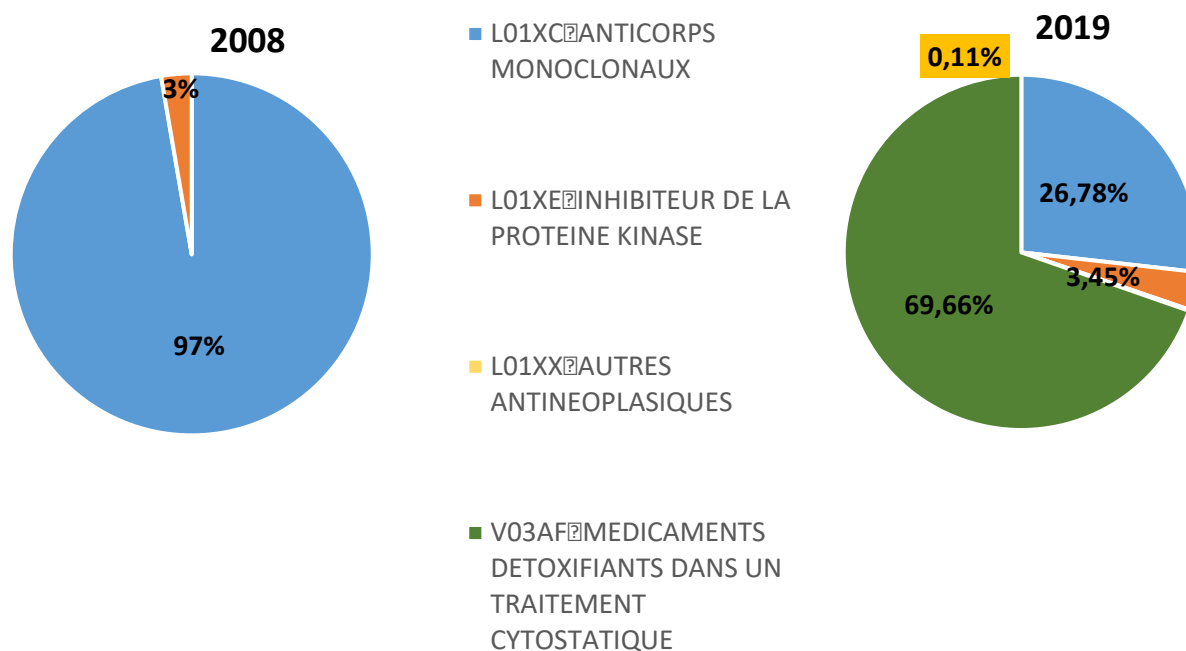


Figure 34 : Evolution des dépenses en ATU intra-hospitalière en fonction de la classe ATC en 2008 et 2019

Le statut ATU apparaît donc comme en plein essor au sein de notre structure et plus généralement dans le domaine de l'oncologie. Nous avons pu observer une très forte croissance à la fois du nombre de patients en bénéficiant et également des dépenses engendrées. Ces dépenses sont une nouvelle fois due à des molécules innovantes issues des classes ATC composées des biothérapies ou autres TC (PO ++). Cela n'a rien de surprenant, ce statut existant pour permettre l'accès rapide à tous à des traitements innovants en attente de leur mise sur le marché. L'évolution des dépenses en ATU semble tout de même bien tirer, elle aussi, les dépenses vers le haut. De plus, nous avons vu que le mécanisme de régulation principal des dépenses en ATU est lorsque ce dispositif touche à sa fin et qu'une AMM est obtenu. Cela sous-entend que les dépenses se répercuteront forcément ailleurs en fonction des traitements, non plus sur le compte des ATU mais sur la liste en sus... Une fois de plus l'accès à l'innovation a un coût et ce coût ne cesse de s'amplifier.

Nous avons vu que les ATU possèdent un double circuit avec celui de la rétrocession, il ne nous reste donc plus qu'à analyser l'évolution des dépenses de rétrocession.

IV.3.4. Analyse de l'évolution des dépenses de rétrocession

Nous en arrivons à la dernière étape de notre analyse des dépenses, l'évolution du budget de la rétrocession hospitalière de notre centre. Nous avons tout d'abord extrait les dépenses représentées par l'ensemble des médicaments rétrocedés chaque année de la période d'étude (**Figure 35**) et le nombre de patients (**Figure 36**). Nous rappelons que ces dépenses peuvent comporter une part de molécules hors-t2a et en ATU qui sont rétrocedés à un patient pour une prise en charge en ambulatoire. A partir du moment où le médicament est rétrocedé, peu importe son statut initial il s'inscrira parmi les dépenses de la rétrocession.

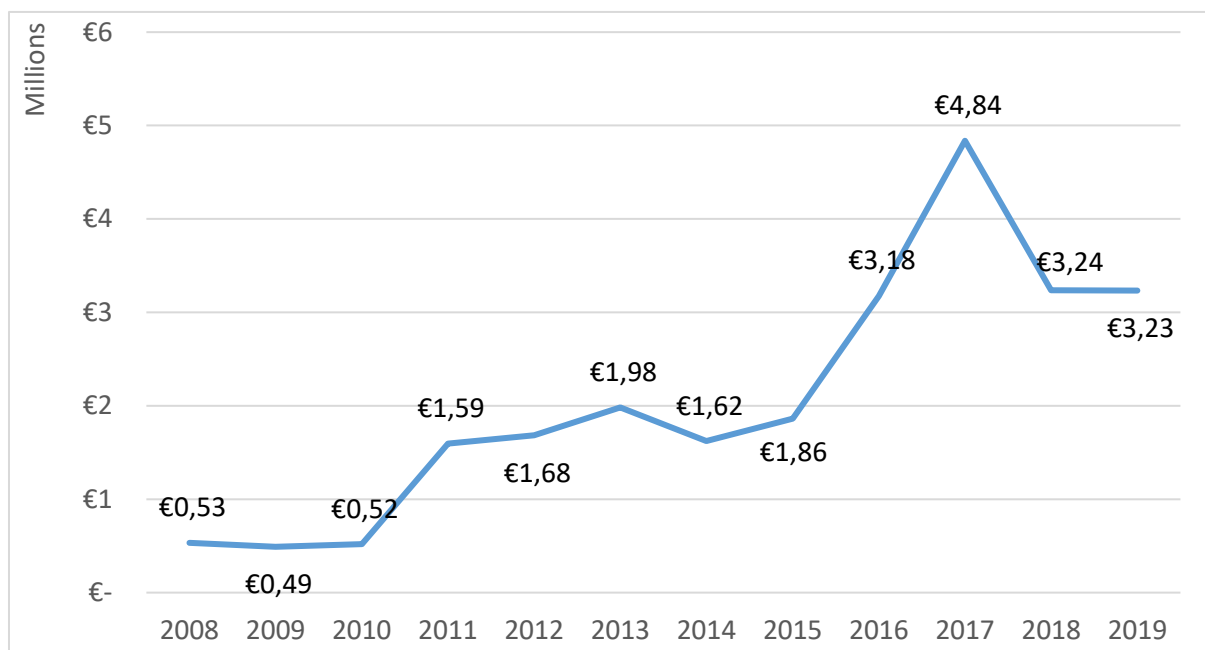


Figure 35 : Evolution des dépenses totales de la rétrocession au cours du temps

L'évolution générale des dépenses de la rétrocession a été dans le sens croissant, avec des dépenses en 2019 6 fois plus importantes qu'en 2008 passées de 532 000€ à 3.2M€.

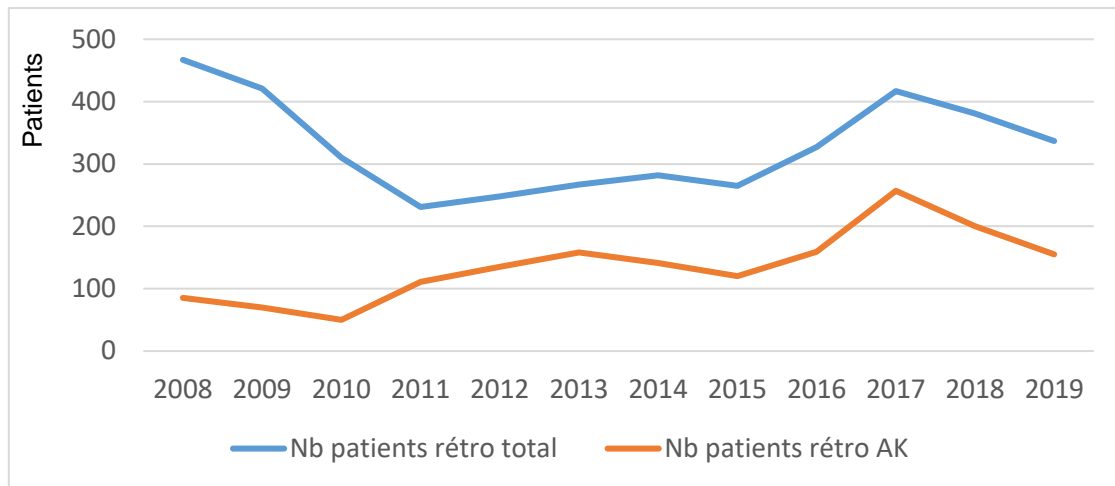


Figure 36 : Evolution du nombre de patients en rétrocession (total et pour produit AK) au cours du temps

Cette augmentation des dépenses n'a pas été accompagnée d'une augmentation du nombre de patients puisqu'il est passé de 467 en 2008 à 337 en 2019 (-27%). Cela témoigne bien de dépenses impactées par le coût des produits rétrocedés et non pas par le nombre de patients traités.

Le nombre de patients ayant reçu un AK en rétrocession a augmenté de 85 à 155, témoignant là aussi que les AK (et leurs prix) sont la famille responsable de ces dépenses.

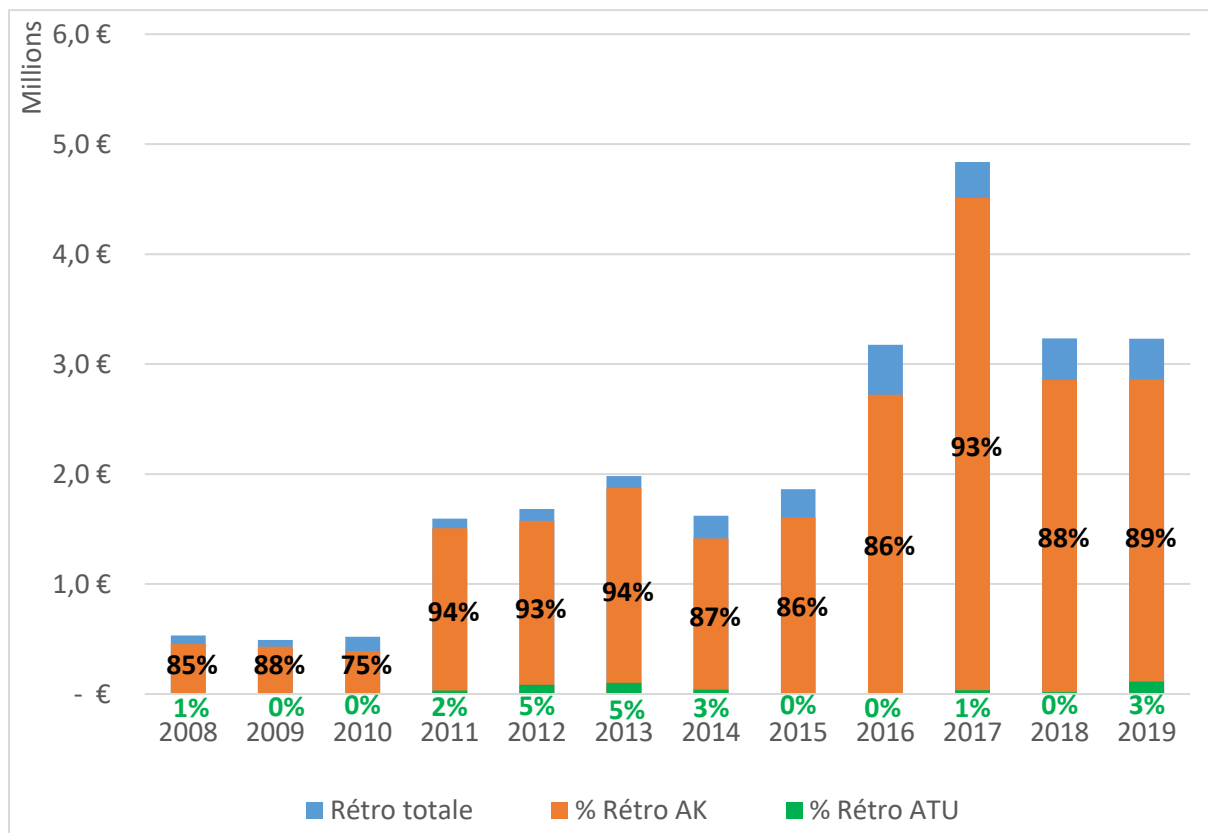


Figure 37 : Evolution du chiffre d'affaires de la rétrocession et part de ses différentes composantes (AK, ATU)

Malgré la présence de classes importantes comme des médicaments dérivés du sang (HIZENTRA®), les AK représentent une nouvelle fois la part majoritaire de ces dépenses comme le représente la **Figure 37**, avec selon les années de 75% à 94% de la part totale des dépenses de rétrocession. En comparaison, la part des ATU rétrocédées apparaît marginale dans les dépenses totales de rétrocession, oscillant entre quelques pourcents et représentant au maximum 5%. Nous verrons dans la discussion que ce résultat n'est pas tout à fait correct.

De plus nous remarquons que chaque année la quasi-totalité des molécules rétrocédées sont des molécules administrées par voie orale (90% en moyenne). Ainsi la représentation graphique de l'évolution du chiffre d'affaires total de la rétrocession est portée par l'évolution des AK PO délivrés par la rétrocession.

L'évolution peut clairement être découpée en 3 périodes :

- Un début entre 2008 et 2010 avec une stabilité des dépenses des AK en rétrocessions autour de 500 000€ notamment portées par des molécules PO appartenant à des classes ATC comme les « autres agents alkylants » avec le témozolomide qui arrive en tête des dépenses pour ces 3 années représentant respectivement 68%, 57% et 46% des dépenses d'AK rétrocédés. Les « autres immunosuppresseurs » sont portés par le lénalidomide qui représente lui aussi une part grandissante en 2008, 2009 et 2010 respectivement 18%, 24% et 34% des dépenses. L'évérolimus qui appartient à la classe ATC des inhibiteurs de mTOR* (mamalian target of rapamycin kinase) avec 10 et 15% des dépenses en 2009 et 2010. A noter que le Thalidomide est aussi une ATU, représente également un des facteurs responsables des dépenses de rétrocession (4%, 6%, 3%).

- Un premier pic de dépense apparaît en 2011 ou un nouveau plateau se forme jusqu'en 2015. Les dépenses de rétrocession sont effectivement multipliées par 3. Cela est principalement dû, au début de cette période, à l'apparition de nouvelles hormonothérapies avec l'abiratérone (inhibiteur de synthèse des androgènes) qui représente à lui seul 63% des dépenses de rétrocession en 2011.

L'enzalutamide (antiandrogène, inhibiteur du récepteur des androgènes) le suit également en 2013 et représente 13% des dépenses. Ces hormonothérapies ont obtenu leur AMM par la suite (2011 et 2013) et se sont donc réparties entre la ville et l'hôpital, leur chiffre d'affaires a alors diminué en conséquence. Sur la suite de la période ces hormonothérapies laissent place au développement de nouveaux ITK ou dérivés : le vandétanib dans la thyroïde ou le crizotinib dans le poumon (en ATU à cette époque) l'axitinib dans le sein ; ou encore en onco-hématologie le ruxolitinib, l'idéalalisib ou le bosutinib. Selon l'année ces nouveaux variants d'ITK peuvent représenter entre 10 et 38% des dépenses (résultats croissants au fur et à mesure que les années passent). Le lénalidomide est toujours présent à chaque année de la période et demeure parmi les dépenses les plus importantes. A noter également l'apparition de l'imnovid à ses côtés en 2013 qui a lui connu une croissance de +18% en 2015. Le générique du témozolomide arrive sur le marché dès 2013 et provoque ainsi une vraie chute des dépenses 2011 et 2015 puisque plus que divisé par 2.

- La dernière partie de 2016 à 2019 où l'accélération des dépenses se produit, avec un pic atteint en 2017 (4,51M€) sous l'impulsion de nouvelles molécules. Ces nouvelles molécules sont composées des classes ATC des « inhibiteurs de PARP » représentés par l'olaparib et le niraparib pour chef de file, Nous retrouvons aussi les « anti CDK » portés par le palbociclib avec plus de 1,4M€ de dépenses. Et enfin toujours les ITK avec un total de 1,3M€ l'ibrutinib, l'osimertinib... En 2019 elles sont responsables de plus de 34% des dépenses de la rétrocession. Mais c'est le lénalidomide qui se maintient en tête des dépenses avec à lui tout seul plus de la moitié (51%) du volume de dépense total des AK rétrocedés.

La **Figure 38** illustre l'évolution de la part représentée par les principales classes ATC au moment des pics des 3 périodes que nous venons d'évoquer.

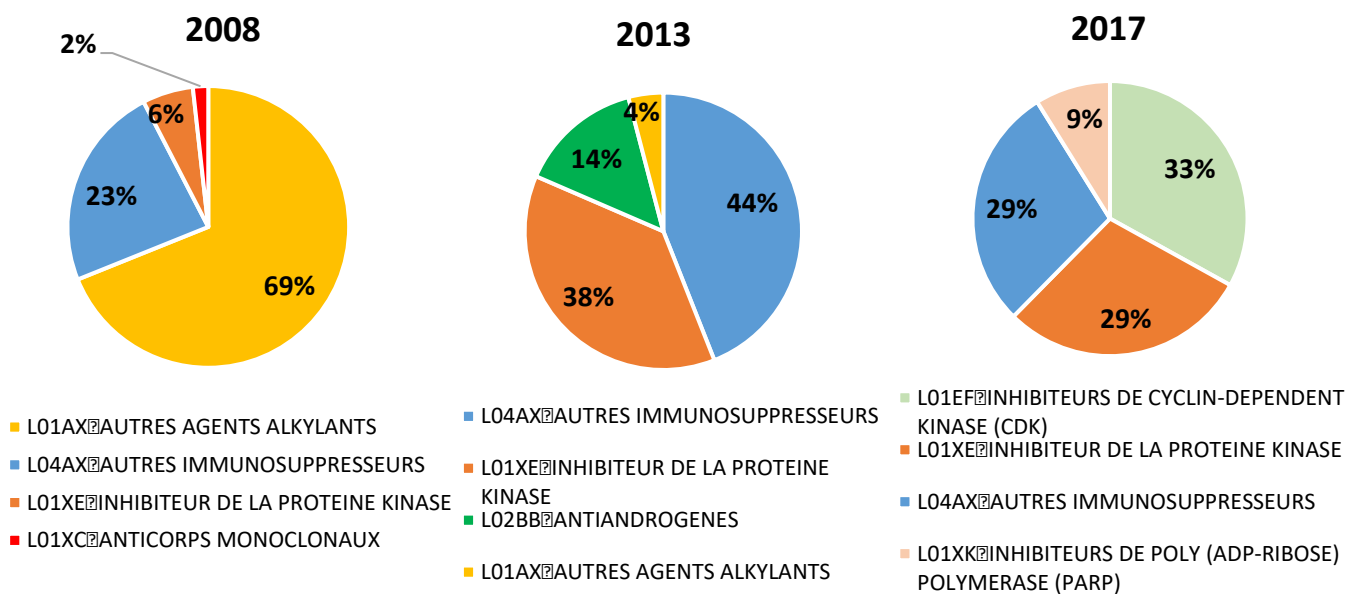


Figure 38 : Evolution de la part dans les dépenses des principales classe ATC de la rétrocession

- En 2008, 2 classes ATC, portées par 2 molécules (témozolomide avec 313 000€ et lénalidomide 106 000€) représentent plus de 90% des dépenses de rétrocession.
- En 2013, les dépenses se répartissent entre 4 classes principales. Les ITK (nous avons réunis les classes qui ciblent des protéines tyrosines kinases différentes sous ce terme) explosent et représentent la 2^{ème} classe la plus couteuse avec des dépenses de 700 000€ portée par l'axitinib, le crizotinib ou encore le ponatinib. L'enzalutamide, nouvelle hormonothérapie fait lui aussi son entrée en 3^{ème} position des classes les plus coûteuses, seul représentant des anti-androgènes il représente 270 000€ de dépenses. Le témodal qui était 1^{er} en 2008 représente seulement 4% des dépenses de rétrocession suite à la sortie de son générique témozolomide témoignant une nouvelle fois de l'impact d'un médicament générique au niveau budgétaire.
- En 2017 les dépenses continuent de se répartir entre 4 classes avec l'apparition des inhibiteurs des CDK qui prennent la tête des dépenses portées par le palbociclib qui participent grandement au pic observé dans les dépenses totales de médicaments. Les

ITK ont continué de se développer avec de nouvelles molécules notamment l'ibrutinib et atteignent désormais le niveau du lénalidomide. A noter que le témozolomide ne représente plus des dépenses importantes et qu'à la place des alkylants une nouvelle classe a fait son apparition : les inhibiteurs de PARP avec l'olaparib en chef de file.

Globalement donc le chiffre d'affaires des AK de la rétrocession hospitalière a fortement augmenté (+530%) lui aussi, engendré par l'arrivée de nouvelles molécules anticancéreuses par voie orale. Ces nouvelles classes ont révolutionné la prise en charge des patients tant par l'amélioration de la qualité de vie qu'elles ont permis que par l'efficacité dont elles ont fait preuve. Parmi ces innovations nous pouvons citer les hormonothérapies dans les cancers hormonodépendants à forte prévalence. Mais également toutes les molécules de thérapie ciblées par voie orale comme les ITK et leurs dérivés : sur la période 2008-2019 22 nouvelles ont fait leur apparition sur la liste des médicaments rétrocedés par l'Institut Bergonié.

Cette dernière analyse vient achever les résultats de notre travail. Ce travail intervient dans un contexte d'évolution des besoins, des pratiques, des coûts et de l'espoir légitime porté par un flux d'innovations offertes aux patients traités pour ces pathologies cancéreuses. Cependant, ces avancées et progrès rencontrés ne sont pas sans conséquence. A travers l'exemple de notre centre, nous pouvons bien corroborer les observations faites au sein de la littérature. Les dépenses pharmaceutiques hospitalières explosent aujourd'hui du fait d'une composante multifactorielle rendant de plus en plus complexe pour les pharmaciens responsables la réalisation de leur EPRD exigé par l'administration et menaçant grandement les promesses faites et réclamées par l'ONDAM chaque année... La croissance a été multiple au cours de la période analysée. Nous allons à présent faire un point général dans la dernière partie de cette thèse en discutant les résultats, à la lumière des résultats retrouvés dans la littérature. Nous évoquerons également l'intérêt et les enseignements qu'un pharmacien responsable d'une PUI peut tirer de ces constatations. Pour finir nous émettrons quelques pistes d'amélioration et perspectives pour éviter que notre système de soin ne se retrouve au pieds du mur.

I. Mise en perspective des résultats

Face à la révolution thérapeutique en cancérologie (thérapies ciblées, immunothérapies, biothérapies) amorcée il y a plus d'une décennie, un questionnement est apparu au sein de la communauté médicale quant à l'accès aux innovations et le coût des nouveaux traitements anticancéreux. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était de mesurer l'évolution des dépenses de médicaments AK au sein d'un établissement spécialisé de lutte contre le cancer. Ainsi nous avons mesuré plus d'une vingtaine d'indicateurs, qui se caractérisent, par des taux de croissance annuels continus sur la dernière décennie, variables selon les indicateurs : avec soit des taux de croissance majeurs, soit pour une toute petite minorité des taux de croissance négatifs. Les principaux taux de croissance annuels mesurés sur l'Institut Bergonié sont résumés dans les **Tableaux 7 et 8**, décrivant à la fois l'offre de soins et les dépenses de médicaments anticancéreux. Nous avons choisi de rapporter ces principaux taux mesurés au niveau d'un CLCC, aux différents indicateurs mesurés au niveau national que nous avons retrouvé dans la littérature (rapports officiels, études académiques...). Nous nous focaliserons sur les dernières données disponibles (de l'INSEE, l'INCa, du PMSI ou de l'AM), et nous comparerons en particulier nos résultats avec les taux de l'ONDAM sur la période 2008-2019 (**Figure 38**).

I.1. Evolution de l'offre de soins de l'Institut Bergonié par rapport au niveau national

Si nous regardons l'offre de soin (**Tableau 7**), l'Institut Bergonié affiche des résultats sensiblement proches de ce qui est retrouvé au niveau national ces dernières années. A savoir, une modification des capacités d'accueil, reflet du développement de l'hospitalisation de jour (HDJ) ou de la prise en charge ambulatoire, à l'œuvre depuis plusieurs années. Nous avons observé une diminution du nombre de lits d'hospitalisation contre une augmentation du nombre de lits en HDJ et en chirurgie ambulatoire. D'après le « tableau de l'économie française 2020 » (22) de l'INSEE, le **nombre de lits d'hospitalisation** au niveau national continue de reculer -1% en 2018 en moyenne en France contre -1.9%/an pour l'IB. A contrario, le **nombre de places en ambulatoire** (HDJ), sur la même année, reste dynamique + 2,4 % au niveau de la France, pour 2,6% observé sur notre étude, à l'Institut Bergonié. Au total, le solde de la capacité d'accueil de notre CLCC apparaît équilibré, ce qui explique l'augmentation limitée de la **file active de patients traités par AK (+1,25%)**. En ce qui concerne les ressources humaines, au sein de l'IB elles ont connu une croissance de 2.1%/an sur la période étudiée, notamment en ce qui concerne le personnel médical. Le rapport de l'INCa « Démographie médicale et formation initiale en cancérologie » de 2019 indique que le nombre d'oncologues a progressé de 17% entre 2014 et 2017 (soit un taux moyen de croissance de 4.25%/an) une progression assez semblable à celle observée pour le **nombre de médecins** sur l'IB (3,2%/an). En ce qui concerne les **internes**, ce même rapport nous indique une progression de 115% d'inscrits en DES d'oncologie entre 2010 et 2017 (soit une progression

de 12.7%/an). Cette augmentation est retrouvée sans surprise au sein de Bergonié +7,3%. Le renforcement des équipes médicales de l'IB est dans la moyenne nationale et semble accompagner un changement dans la prise en charge des patients réellement tourné vers les consultations, les séances de chimiothérapies et une prise en charge ambulatoire en HDJ. Ce virage dans les prises en charge a nécessairement impacté la PUI avec un besoin de traitement en augmentation. Cependant notre analyse relève que le nombre de **poches de perfusion préparées** n'a pas connu une augmentation fulgurante (+2.75%/an). Le nombre moyen de préparations par patient est en baisse (-1.5%/an). Ce résultat nous apporte la preuve que l'augmentation du budget de la PUI ne provenait pas d'une augmentation d'activité franche mais bien du coût des produits préparés. Ce dernier résultat apparaît surprenant aux vues de la multiplication des associations de classes et des stratégies thérapeutiques tournées vers les combinaisons thérapeutiques multiples qui sont observées ces dernières années (47).

Tableau 7 : Résumé des taux de croissance annuels en lien avec l'offre, la demande et l'activité de l'IB

Paramètres étudiés : Offre, demande, activité	Taux de croissance annuel moyen
Capacité d'accueil de l'IB	-0,8%
Lits HDJ	2,6%
Lits hospitalisation	-1,9%
Salariés de l'IB	2,1%
Internes de l'IB	7,3%
Médecins de l'IB	3,2%
Patients traités par chimiothérapie IV	5,4%
Patients hospitalisés	7,8%
Patients traités par chirurgie	4,4%
Patients venus en consultation	2,1%
Patients de la file active traités par AK	1,25%
Séances de chimiothérapie	9,8%
Poches de perfusion préparées	2,75%

L'évolution de la demande s'est traduite par une augmentation du nombre de patients traités. Ainsi pour une incidence des cancers dans la population augmentant de 0.91%/an entre 2010 et 2018 selon Santé Publique France (26), le **nombre de patients venus en consultation** sur l'IB a enregistré une croissance de 2,1%/an soit plus du double de l'incidence observée. Ce résultat est dû à la prévalence des cancers en augmentation du fait des améliorations de la survie, de la prolongation des traitements et du nombre de malades vivants avec un cancer. Par exemple, pour les consultations, le nombre de nouveaux patients chaque année était largement minoritaire par rapport au nombre total de patient suivis. Les nouveaux cas viennent s'ajouter aux cas déjà présents ce qui augmente la file active de patients à prendre en charge. Une des explications les plus plausible est que cette augmentation suit l'évolution démographique de la région Nouvelle Aquitaine. En effet, la population croît, avec un solde migratoire positif, +0.5%, en particulier en gironde et vieillit dans le même temps (48). D'après la « cartographie médicalisée des dépenses de santé » de l'AM, 1,18M de patients ont été pris en charge pour une pathologie cancéreuse en 2017, en hausse de plus de 3% par an depuis 2015. En comparaison, le nombre global de patients traités par chimiothérapie IV,

chirurgie, venus en hospitalisation ou en consultation sur l'Institut, permet d'obtenir sur la période un taux de croissance moyen de 3.6% sensiblement égal au taux annoncé par l'AM.

Le rapport « Les chiffres du cancer en France » (32) de l'INCa en 2019 nous indique des taux de croissance pour les **hospitalisations** pour cancers de 10% entre 2012 et 2017 (soit 1.6%/an), bien inférieur au 7,8% rencontrés sur l'IB dans notre étude. Les prises en charge par **chirurgie** ont connu une évolution sur la même période de 9,6% (soit 1,6%/an) au niveau national, ici aussi inférieur au 4,4% retrouvé pour l'IB. Cependant cette augmentation de la demande atteint des taux bien inférieurs comparés à ceux de l'augmentation des dépenses, témoignant bien que l'augmentation du nombre de patients pris en charge n'est pas suffisante pour expliquer nos dépenses croissantes.

D'après les données du PMSI⁶⁶ le **nombre de séances de chimiothérapies** au niveau national connaît une croissance depuis 2010, 5,5% en 2016 et 6,8% en 2017 à contrario seulement 1,9% en 2018 (pour un taux moyen annuel sur la période de 4,6%). Une fois de plus, nous retrouvons des valeurs plus importantes sur l'Institut Bergonié (**Tableau 7**), avec 9,8%/an de croissance de ce **nombre de séances de chimiothérapies**. Cependant si l'on ne tient pas compte de l'année 2018, qui se démarquait par sa faible valeur, le nombre de séances de chimiothérapie au niveau national s'est accru de près de 60% en sept ans soit 8,57%/an de croissance, qui se rapproche grandement de notre observation sur l'IB cette fois. Toutefois, et de manière générale la croissance de l'activité semble avoir été plus forte sur l'Institut Bergonié comparée au niveau national sur la période étudiée et notamment dans le nombre de séances de chimiothérapie. En parallèle le nombre de patients a connu une moindre augmentation donnant au total un nombre de séances de chimiothérapie par patient en augmentation (+2.5%/an) sur notre période d'étude. La modification des pratiques avec des traitements par chimiothérapie qui durent plus longtemps (plus de séances par patients) mais qui comportent moins de poches (diminution du nombre de poches par patient dans un contexte d'augmentation des dépenses témoignent une fois de plus de l'importance du coût des traitements préparés ou délivrés. Ce résultat est appuyé par l'évolution du cout moyen d'une préparation qui a connu une augmentation de 18% uniquement due au prix des AK préparés, auxquels nous allons nous intéresser.

I.2. Evolution des dépenses en médicaments de l'Institut Bergonié par rapport au niveau national

Comme nous l'avons vu dans le « rapport annuel de proposition de l'AM » de 2019 (25) le taux annuel de croissance des dépenses de prise en charge des cancers est évalué à 5,2%, un taux très similaire à celui que nous retrouvons pour le taux de croissance annuel des **dépenses en médicaments** de notre CLCC (5,8%) (**Tableau 8**). Toujours selon l'AM, les dépenses de soins liées au cancer ont augmenté de 2,8% par an entre 2012 et 2017, en comparaison à notre niveau les **dépenses liées aux médicaments AK** ont évolué de 5,9%, soit plus du double. Cela témoigne bien de la part importante et amplifiée des dépenses liées

⁶⁶ Source : PMSI MCO 2010-2018, traitements Inca et APMnews. Issu du site Lesdonnees.e-cancer.fr de l'Inca (ces chiffres incluent les séances "pour chimiothérapie" et "avec chimiothérapie")

aux AK sur notre centre. Ce phénomène s'explique en partie par la philosophie de notre CLCC qui place l'innovation thérapeutique au cœur des prises en charge. Cette innovation, qui est facilitée à l'hôpital par les dispositifs dérogatoires, représente des efforts d'investissement et constitue une inflation des dépenses du fait de prix toujours plus élevés (49).

Tableau 8 : Résumé des taux de croissance annuels des dépenses en AK obtenu sur l'IB

Paramètres étudiés :	Taux de croissance annuel moyen
Dépenses médicaments	
Dépenses totales en médicaments	5,8%
Dépenses en AK	5,9%
DCI prescrites sur l'IB	3,6%
Dépenses en CT	-1,41%
Dépenses en TC	5,8%
Dépenses en IT	++++
Dépenses en H	5%
Dépenses de liste en sus (hors-T2A)	4,5%
Dépenses du GHS	2,8%
Dépenses de la rétrocession	42%
Dépenses des ATU	466%

Au sein de l'augmentation de la consommation en AK, toutes les classes ont augmenté, sauf celle des CT conventionnelles. En effet, elle a connu une diminution des dépenses au cours de la période d'analyse -1.41%/an. Cette famille est principalement composée de molécules « anciennes », dont la plupart ont vu leur brevet tomber dans le domaine public. Ceci a permis l'émergence des génériques qui ont diminué les coûts mais qui ont surtout permis l'ouverture du marché à plusieurs acteurs permettant de passer d'un marché de monopole à un marché ouvert concurrentiel. L'impact des politiques de maîtrise des coûts et l'expiration des brevets d'un certain nombre de produits ont exercé une pression à la baisse sur les dépenses pharmaceutiques au cours des dernières années (50). Cependant, ce phénomène a largement été contrebalancé par la mise sur le marché de nouveaux AK issus de l'innovation, notamment ceux issus de la bioingénierie. Le poids de cette innovation à l'hôpital se traduit par les dépenses de la liste en sus, des ATU et de la rétrocession.

Dans son « panorama des dépenses de santé en 2018 » (34) la DREES expose les résultats des comptes de la santé en 2018 en particulier sur les **dépenses de la liste en sus**. Au niveau national, cette dépense a augmenté de 22% sur 5 ans, soit un taux de croissance moyen des dépenses de la liste en sus de 4,4%. Ce taux est sensiblement égal à celui retrouvé sur notre centre de 4.5% par an. Tout comme ce que nous avons pu observer, les AK représentent une part très importante (56,4%) des dépenses de la liste en sus contre une moyenne de 99% pour notre centre. Cette différence s'explique une nouvelle fois par la nature de notre centre qui est spécialisé dans le traitement du cancer, contrairement aux chiffres nationaux correspondant aux établissements MCO généraux ne traitant pas uniquement des patients pour de l'oncologie. De plus, l'AM (25) relève que ces dépenses de la liste en sus se concentrent sur un faible nombre de médicaments comme nous l'avons aussi remarqué. Parmi

ces dépenses, selon l'analyse de l'INCa (24) les **thérapies ciblées** représentent 38% en 2017 au niveau national, sur l'Institut Bergonié elles représentent 86% en 2019. L'**immunothérapie** sur le plan national a connu un taux moyen d'augmentation des dépenses de 22%/an alors que sur notre étude ce taux atteint une valeur 100 fois plus importante (presque 2000%/an). Cette croissance exponentielle est due à une utilisation soudaine et importante sur les dernières années de la période d'étude en comparaison avec les débuts timides en 2015, où ces molécules étaient bien souvent délivrées à titre gracieux dans le cadre d'ATU par les laboratoires.

La rétrocession a elle aussi connu au niveau national une augmentation des dépenses +156% entre 2014 et 2019 soit 26%/an en moyenne (24). Notre taux moyen de croissance des **dépenses de la rétrocession** est lui bien supérieur à 42%/an selon une dynamique semblable. Il est fortement poussé par les TC, notamment les chimiothérapies par voie orale avec la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase, de PARP ou de CDK, dont le nombre et les prescriptions se sont multipliés au cours de la période. Cependant nous relevons que ces dépenses de rétrocession dues à des molécules innovantes ne sont que transitoire. En réalité les DCI concernées impactent les dépenses hospitalières uniquement le temps de leur négociation de prix au niveau de CEPS avant leur passage en ville. En moyenne une molécule reste 18 mois en rétrocession avant de profiter d'une dispensation vers la ville. Cette tendance laisse apparaître le spectre de l'impact des prescriptions hospitalières en ville (PHEV) qui transposent ces dépenses de l'hôpital à la ville mais dont l'impact financier reste important pour l'AM (51).

Pour terminer sur les innovations, pour les ATU intra hospitalières « les comptes de la sécurité sociale » de 2017 (52), indiquent qu'entre 2014 et 2016, les **dépenses en ATU des molécules AK** ont connu une croissance de 900%, cela équivaut à un taux de croissance moyen des dépenses à 300%/an. Sur l'IB ce taux est lui aussi extrêmement important calculé à 466%/an soit un ordre de grandeur assez similaire. Une véritable inquiétude plane sur ces ATU car elles ont connu une vraie explosion de leur emploi ces dernières années. Nous rappelons, que le prix des ATU est fixée par le laboratoire, sans négociation de prix. Seule une limitation du volume délivré annuellement est imposée. Indirectement, le laboratoire préfigure ainsi le prix de son produit lorsqu'il obtiendra l'AMM, sans être passé par le CEPS.

La croissance des dépenses pharmaceutiques est déterminée par l'évolution des quantités, des prix et de l'éventail thérapeutique de produits. Ces trois déterminants sont résumés par les molécules innovantes en cancérologie qui ont connu : une augmentation de leur utilisation et de leur prescription, des prix de plus en plus coûteux permis par des modes de financement particuliers et une multiplication de production de nouvelles molécules pour ces classes thérapeutiques innovantes.

En résumé, les évolutions de l'offre, de la demande et des dépenses en AK de notre centre ont connu des dynamiques assez semblables à celles constatées au niveau national, bien que souvent amplifiées. Ces phénomènes rencontrés semblent illustrer les problématiques générales de l'augmentation des dépenses. Ainsi nous sommes face à une augmentation des dépenses hospitalières en médicaments AK, mais principalement portée par les molécules innovantes. Ces molécules innovantes sont évaluables en suivant la liste en sus, la rétrocession et les ATU qui sont les dispositifs de financement dérogatoires privilégiés pour permettre un accès à l'innovation le plus rapide et au plus grand nombre. Si l'on compare nos taux de croissance moyen que ce soit pour les **dépenses totales en médicaments** (5.8%),

les dépenses en **TC** (5.8%) les dépenses en **Immunothérapie** (2000%), les dépenses en **H** (5%), les dépenses de la **liste en sus** (4.5%), les dépenses de la **rétrocession** (42%) et des **ATU** (466%), il est clair qu'aucun ne rentre dans les taux imposés par l'ONDAM pour chaque année de la période (**Figure 38**). Notons d'emblée que cette comparaison n'est que purement indicative, l'ONDAM traitant de l'ensemble de la dépense de santé. Nous ne sommes pas du tout sur les mêmes ordres de grandeur.

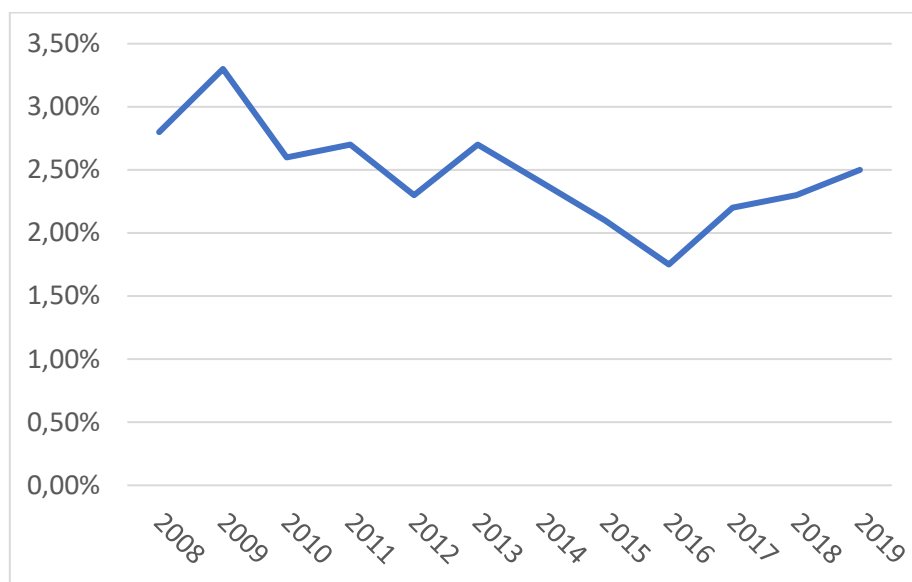


Figure 39 : Evolution de l'ONDAM entre 2008 et 2019

Seul le GHS (2.8%/an) peut parfois rentrer dans les objectifs de dépenses imposés par l'ONDAM. Mais nous l'avons vu, les **dépenses des médicaments du GHS** sont loin d'être la part majoritaire du budget de la PUI. Le renouvellement du portefeuille de DCI disponibles a été extrêmement rapide : +70% de DCI renouvelées à la fin de la période d'étude et déjà plus de 50% dès 2014. Pour la plupart ces molécules appartenaient aux financements dérogatoires (liste en sus, ATU, rétrocession). Selon l'INCa (24) depuis 2014, 70 nouvelles DCI ont fait leur apparition sur le marché en 2019 soit un taux de croissance du nombre de DCI annuel de 11,6% contre 3.6%/an sur l'IB. Cela témoigne de l'incroyable dynamisme de production des traitements anticancéreux dont l'Institut Bergonié n'illustre pas la totalité de l'ampleur. En tête toujours, les thérapies ciblées avec pour la liste en sus les biothérapies : mAbs et IT ; pour la rétrocession les thérapies ciblées également avec : les ITK, les inhibiteurs de PARP et les inhibiteurs des CDK ; et pour les ATU un mélange des deux (en fonction qu'elles soient intra-hospitalière ou en rétrocession). Il est donc impossible pour un CLCC comme le nôtre de respecter les contraintes imposées par l'ONDAM du fait de la pression exercée ne serait-ce que par le médicament et en particulier par l'innovation rencontrée en cancérologie. D'autant plus dans un CLCC où la recherche et l'innovation sont au cœur des prises en charge. L'ONDAM ne semble pas intégrer le caractère inflationniste des prix des médicaments et de l'innovation, en témoigne l'évolution au cours du temps vers un taux de plus en plus restrictif. En ne le faisant pas, il devient illusoire d'espérer pouvoir l'honorer.

II. Limites de l'analyse

Les résultats présentés s'accompagnent d'un certain nombre de biais, conceptuels ou méthodologiques, qui doivent peut-être, limiter l'interprétation de nos résultats et les conclusions que l'on pourrait en tirer.

Le biais principal de notre analyse est que nous avons étudié les AK au sein d'un CLCC qui est, par essence même, exclusivement dédié au traitement des cancers. Cela ne paraît donc absolument pas surprenant de voir que les AK représentent en moyenne 90% des dépenses en médicaments. Cependant, la revue de la littérature nous donne un résultat similaire dans des établissements MCO généraux. Ceux observés sur notre centre sont certes amplifiés du fait de la spécialisation, mais les dynamiques générales observées vont toutes dans le même sens au niveau national. Il n'est donc pas incohérent d'utiliser les AK dans un CLCC comme périmètre d'étude pour analyser l'augmentation et les facteurs de cette augmentation des dépenses pharmaceutiques.

Un autre biais provient des extractions que nous avons réalisées à partir de nos logiciels de gestion, comme évoqué dans le corps des résultats. Tous les chiffres ne sont pas toujours entièrement représentatifs. Les requêtes ne sont pas toujours optimales. Elles restent perfectibles dans la différenciation de certains critères, en particulier dans le cas d'une analyse rétrospective comme la nôtre (quand le paramétrage des molécules a connu des changements entre le début et la fin de la période étudiée). Cela a nécessité un remaniement des données « manuellement » qui a pu entraîner certaines erreurs. Nous pouvons évoquer la part représentée par le dispositif de post-ATU qui n'est pas différenciable sur le logiciel. Cela a notamment donné des résultats non représentatifs pour la part des ATU rétrocedées. En réalité l'impact des ATU sur les dépenses de la rétrocession est bien plus important. De plus pour tout ce qui concerne la voie orale (comme l'hormonothérapie), nous l'avons vu les dépenses partent vers la ville et demeurent parfois marginales sur le centre par rapport à leur véritable poids financier. Ce biais peut être contrebalancé par le fait que parmi ces dépenses certaines ne relevaient pas que de l'Institut Bergonié puisque notre PUI réalisait la sous-traitance sur la période étudiée des chimiothérapies administrées en hospitalisation à domicile (HAD) de la Maison de Santé Protestante de Bordeaux Bagatelle, entre 2014 et 2017. Cette sous-traitance a représenté entre 500 000 et 1M€ par an. Ces chiffres n'ont pas été exclus des résultats totaux car ils représentent malgré tout un volume de dépense pour notre PUI. Cependant ce volume est entièrement facturé à Bagatelle.

En définitive, les plus grosses augmentations de volumes de dépenses (Hors T2A, Rétrocession, ATU...) répondent à des dispositifs de financement prenant en charge à 100% les coûts. Ainsi les dépenses observées dans cette étude ne sont pas un coût pour l'Institut Bergonié, bien au contraire puisqu'à travers le remboursement elles ne représentent normalement pas de perte. L'EMI tendant à devenir anecdotique (si ce n'est sur le prix des biosimilaires) avec la politique d'incitation financière à la prescription menée par l'AM. L'impact financier de cette augmentation est donc majoritairement pour l'AM maladie qui rembourse des sommes toujours plus importantes chaque année.

Enfin la dernière limite aux résultats présentés est d'ordre méthodologique. Nous avons mesuré de nombreux indicateurs et produit des séries temporelles. Nous avons mis en évidence des taux de croissance dont les variations semblent être plus ou moins corrélées

entre certains indicateurs. A l'occasion, nous nous sommes essayés à quelques régressions pour mesurer la corrélation d'un indicateur. Mais devant le nombre des indicateurs et leurs hétérogénéités, il serait nécessaire d'approfondir ces statistiques par des analyses de régressions multiples ou de covariance des séries chronologiques. Afin de mesurer précisément le taux de corrélation entre l'ensemble des indicateurs et leur significativité. Dans le but de hiérarchiser leur importance au bénéfice du pharmacien gestionnaire et de son établissement. Enfin, l'impact de certaines mesures législatives, règlementaires et/ou budgétaires pourrait être testé vis-à-vis du changement brutal du taux de croissance de certains indicateurs.

Malgré ces limites, quels sont les enseignements à tirer et les perspectives de ce type d'analyse des dépenses pour un pharmacien responsable et pour la communauté nationale ?

III. Perspectives

III.1. Pour le pharmacien responsable au sein de son établissement

L'intérêt majeur que ce type d'étude pourrait apporter à un pharmacien responsable de PUI est celui d'un pouvoir de prévision et d'anticipation de ses dépenses à venir. Si nous arrivions à déterminer des modèles nous permettant de prédire l'évolution des dépenses pour chaque statut ou mode de financement l'apport serait considérable dans la gestion des budgets de la PUI et les prévisions de l'EPRD exigées par les directions financières. Pour cela il faudrait élargir ce type d'analyse à grande échelle afin de voir si des résultats similaires s'y retrouvent, et approfondir l'étude statistique. Si effectivement les premières modélisations d'évolution que nous avons pu mettre en évidence ici peuvent aussi se retrouver dans d'autres établissements (à la fois d'autres CLCC mais également au sein des CHU). Il serait donc intéressant de reproduire ce type d'analyse à une plus grande échelle, avec plus de données, afin de déterminer si des modèles prédictifs peuvent émerger.

Nous l'avons vu, la plupart des dépenses que nous évoquons dans ce travail d'analyse n'ont en réalité pas d'impact financier majeur sur l'Institut du fait de leur prise en charge. Cependant dans l'équation, pour que cette prise en charge soit assurée, le rôle des médecins et des pharmaciens est plus que primordial. En effet, l'importance du codage des indications, du respect du CAQES et de la déclaration mensuelle des FICHOMP au PMSI se révèle primordiale pour le remboursement. Ce travail est très laborieux et comporte une part d'analyse, de communication, de sensibilisation auprès du corps médical, en définitive de temps pharmacien. Aux vues des dépenses avec lesquelles nous traitons, il est du devoir de chacun des professionnels de santé de la structure de veiller au respect des indications, à leur codage correct et à la bonne déclaration de FICHOMP. Une analyse des lignes rejetées est d'ailleurs systématiquement menée par la pharmacie sur l'Institut Bergonié afin d'investiguer la cause et modifier en conséquence, pour permettre l'accès au remboursement. Sans cela, ces dépenses deviendraient un véritable poids pour l'établissement et menacerait grandement son équilibre financier. Cependant, le pharmacien bien que permettant à son établissement de ne pas perdre d'argent, grâce à son investissement dans le suivi financier, éprouve une grande difficulté à valoriser son activité et le temps consacré.

Ce type d'analyse nous permet de définir les points sur lesquels nous devons porter toute notre attention. Par exemple, l'observation de la montée en puissance du dispositif ATU nous laisse d'ailleurs craindre des problématiques grandissantes en la matière. D'autant que ce statut vient tout juste d'être réformé dans l'article 78 de la LFSS 2021⁶⁷. Cette réforme consiste en une refonte totale du système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'ATU. Elle permet de « simplifier et d'harmoniser les procédures, de garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif ». Ainsi depuis le 1^{er} juillet 2021, deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie sont entrés en vigueur :

- L'« accès précoce » qui vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une AMM ou une demande de remboursement de droit commun ;
- L'« accès compassionnel » qui vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert.

Les médicaments bénéficiant de ces accès (précoce ou compassionnel) sont automatiquement pris en charge à 100% par l'AM, dès l'octroi de l'autorisation ou du cadre de prescription. Ils seront fournis à l'établissement par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation : à titre gracieux ou moyennant une indemnité d'un montant librement défini par le laboratoire (sauf si la molécule possède déjà un prix administré par le CEPS ou d'un prix maximal à l'intérieur du GHS). Il s'agit donc d'un financement en sus du GHS, « au fil de l'eau ». Le montant remboursé sera celui du prix d'achat TTC transmis par la structure. Pour cela, les établissements doivent déclarer l'ensemble des prescriptions de ces médicaments à travers l'outil FICHCOMP-ATU du PMSI. Sur le même principe que le FICHCOMP de la liste en sus, en utilisant le codage de ces derniers par Unité Commune de Dispensation (code UCD). Des référentiels listent les codes UCD des médicaments et les indications dans lesquelles ils bénéficient d'un de ces accès autorisés par la HAS ou l'ANSM (53).

Également, nous avons évoqué dans nos résultats la part que peut représenter le VORAXAZE d'une année à l'autre dans l'augmentation du volume de dépenses. A 21 000€ le flacon, son utilisation ou non au cours d'une année peut faire fortement varier les dépenses en ATU. Si une étude plus précise venait à démontrer qu'une action pharmaceutique, ou de prévention médicale, et donc une sensibilisation du corps médical de la part des pharmaciens, au sujet de son utilisation, de sa commande (principe de précaution souvent appliqué par certains médecins) ou une gestion du produit différente pouvait limiter les variations de volumes de dépense potentiellement engendrées, l'intérêt serait grand.

Autre point important, la question des génériques et biosimilaires qui ont su démontrer un impact dans la diminution des volumes de dépenses par molécule en pratiquant des prix significativement moins chers sera déterminante pour l'avenir. La substitution des médicaments anticancéreux appartenant à la catégorie chimiothérapie conventionnelles est effective, mais a, en dénitif, un faible impact sur les dépenses en anticancéreux au sein de

⁶⁷ https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373

notre établissement. Dans la mesure où l'usage des produits coûteux issus de l'innovation (thérapies ciblées, immunothérapie) est grandissant, l'impact budgétaire représenté par les CT et leur générique est devenu bien marginal. Seules quelques molécules dans l'arsenal thérapeutique restent à générer, comme le cabazitaxel (JEVTANA®) ou le pémétréxed (ALIMTA®) qui représente aujourd'hui encore des dépenses non négligeables et un prix élevé. Néanmoins l'année 2021 a vu la commercialisation de génériques pour ces deux molécules, et les prix chuteront certainement très rapidement, à n'en pas douter.

De fait l'enjeu majeur à venir, pour un pharmacien responsable de CLCC est celui de la mise sur le marché des biosimilaires, source potentielle d'économie d'importance, du fait du coût des médicaments biologiques, même si la réduction du prix moyen reste modérée (inférieure à 50%) par rapport à un générique (jusqu'à 90%), pour l'instant. L'arrivée des biosimilaires a été bien acceptée par la communauté médicale qui a conscience du coût des médicaments, et aucun problème lié à leur substitution n'a été observé.

D'autre part, les nouveaux médicaments ou les nouvelles voies d'administrations viennent s'ajouter à l'arsenal thérapeutique préexistant, entraînant une inflation paradoxale des dépenses. Ainsi l'exemple du trastuzumab est caricatural : la mise sur le marché de la forme IV biosimilaire, s'est accompagnée par la mise sur le marché d'une nouvelle forme administrée par voie SC princeps, dont les dépenses ont pris le relais de la forme IV initiale, en tête des DCI les plus coûteuses, du fait d'un nouveau monopole.

La question de ces nouvelles voies utilisant cet argument pour produire un « nouveau » médicament à nouveau protégé par un brevet, devrait donc être posée. D'ailleurs, selon l'HAS le niveau d'ASMR de la voie SC du trastuzumab est inexistant (54). Cela fait de ces formes sous-cutanées des innovations n'apportant pas de réels progrès médicaux et dont l'unique point fort est représenté par une meilleure commodité d'administration et des contraintes moindres pour le patient (temps d'administration court d'environ 5 min, compatible avec une prise en charge ambulatoire), et surtout un moindre encombrement des HDJ saturés. Au regard de cela leur prix apparaît comme bien trop important et masque totalement le bénéfice économique apporté par les biosimilaires comme nous avons pu l'expliquer dans nos résultats. Cette discussion peut être amenée par le pharmacien dans son établissement lors d'un COMEDIMS par exemple. Une décision collégiale pourrait décider de la meilleure pratique à appliquer. Le problème majeur de ces biosimilaires est donc leur nombre trop rare notamment au moment de l'étude. Les retards de mise sur le marché des biosimilaires proviennent de 3 causes principales. Tout d'abord un retard dû à la technicité : effectivement les biothérapies utilisant du matériel génétique produit par du vivant, leur production est plus complexe et délicate que celle des molécules chimiques. Cet argument est souvent mis en avant par les laboratoires, notamment dans la justification des coûts élevés. Mais il reste à pondérer car ces molécules sont souvent développées par des entreprises de pays émergents (Afrique du Sud, Brésil, Inde). Le deuxième argument est réglementaire et concerne la protection par les brevets. Effectivement la plupart de ces biothérapies étant récentes, elles sont toujours protégées du domaine public par un brevet. A l'époque de notre analyse trop peu de biothérapies étaient tombées dans le domaine public. Le 3^{ème} et dernier argument est juridique et vient des litiges et contentieux entre laboratoire titulaire du brevet et le génériqueur : en effet, aux Etats-Unis notamment, de nombreuses affaires voient les génériqueurs attaquer le laboratoire titulaire, et inversement. Cependant bien souvent, cela aura pour effet de retarder la mise sur le marché d'un nouveau générique/biosimilaire pouvant durer un bon moment. Or les Etats-Unis représentent le 1^{er} marché de médicaments au monde (près de 50%), et toute

jurisprudence américaine en matière de médicaments impactera le reste du monde, en particulier l'Europe et la France (55). Une autre problématique vient des marchés. En effet, lors de la sortie du biosimilaire, la production reste faible et de nombreux laboratoires n'ont pas les stocks suffisants pour pénétrer un marché et sécuriser l'approvisionnement de tous les adhérents. Une autre limite a été mise en évidence lors du COVID, touchant à la fabrication de la matière première. La France et notamment l'Europe sont liés à l'Asie et lorsque l'Asie ne peut plus produire la primeur va au plus offrant ou aux pays producteurs. Ainsi, certains prix de biosimilaires se sont élevés suite à la crise COVID (56).

Un des vrais enjeux pour notre système de santé et pour nous pharmaciens, est de savoir quand ces DCI récentes appartenant aux thérapies ciblées et aux mAbs tomberont dans le domaine public. La perte des brevets de ces innovations se fera-t-elle de façon brutale ou bien étendue dans le temps ? Une chute des dépenses de ces biothérapies et thérapies ciblées est forcément à prévoir dans l'avenir mais les conditions dans lesquelles elle se réalisera restent floues et difficilement abordables. En effet, ce n'est pas parce que ces innovations sont arrivées relativement en même temps (sur une période de 5 ans maximum) que leurs brevets tomberont tous au même moment. A vrai dire, cet exercice de prévision est très difficile même pour le spécialiste en propriété industrielle ou en affaires réglementaires. Du fait de la stratégie dite « evergreening », stratégie juridique, commerciale et technologique par lesquelles les industries essaient de prolonger la durée de vie de leurs brevets sur le point d'expirer, en particulier en déposant de nouveaux brevets (par exemple, nouvelle voie d'administration, nouveaux mélanges pharmaceutiques) (57).

Pour rester dans ce thème des laboratoires, nous l'avons évoqué il existe un monopole de certains laboratoires vis-à-vis de ces molécules innovantes de biothérapies générant les plus grandes dépenses. Roche® représentait à lui seul 42% (9,6 M€) des dépenses en AK de notre PUI en 2019. En 2020 une seule molécule le Keytruda (MSD) représentait 33% des dépenses en médicaments de la PUI. De tels monopoles générant autant de chiffre d'affaires pour un seul laboratoire nous amène forcément à penser au pouvoir de négociation qu'un pharmacien responsable ou un groupement d'achat pourraient faire valoir. Un tel monopole donne un vrai enjeu de négociation : posséder près de 45% des dépenses auprès d'un même laboratoire pose problème et devrait donner au « client » un pouvoir à ce niveau-là : à savoir une arme de négociation. Cela pourrait effectivement amener à reconsidérer les prix de vente au niveau de la PUI, voire au niveau national. Cependant, si nous suivons la théorie des cinq forces de Porter⁶⁸ (**Figure 39**), ce pouvoir de négociation apparaît finalement bien maigre. Effectivement les forces en présence sont déséquilibrées car il n'existe aucune concurrence du côté de l'offre des laboratoires titulaires ni aucun produit de substitution rendant la négociation impossible du côté de la demande (i.e les prescripteurs ou hôpitaux ou assurances de santé). Les établissements se retrouvent donc pieds et poings liés face à ce monopole de marché et les prix pratiqués. Ils n'ont d'autres choix que de se conformer au prix imposé du laboratoire.

⁶⁸ Modèle utilisé en stratégie d'entreprise. Il a été élaboré en 1979 par le professeur de stratégie Michael Porter. Ce modèle permet d'identifier les forces en concurrence dans une industrie, qui déterminent son intensité concurrentielle.

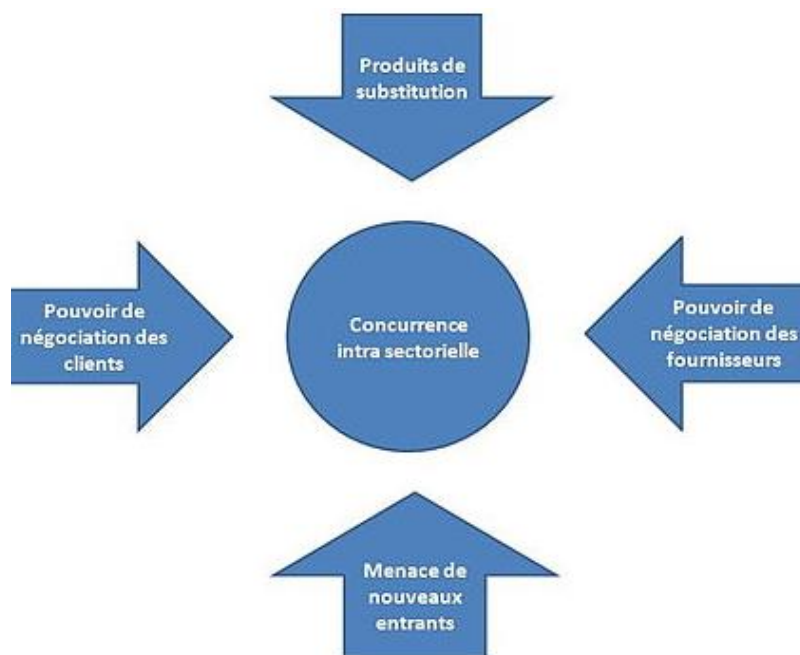


Figure 40 : Le modèle des 5 forces de Porter

Source : <https://www.amazon.fr/Competitive-Strategy-Michael-Porter/dp/0743260880>

Tout l'intérêt pour le pharmacien est donc d'arriver à maîtriser ses dépenses et trouver des moyens de limiter l'explosion de son budget. Pour cela, un atout majeur serait donc bien de prévoir et estimer ses dépenses afin d'adapter son budget en conséquence. Nous l'avons vu lors de l'analyse de l'évolution des dépenses certains paramètres répondent à des modélisations (exponentielles, logarithmiques, polynomiales...) qui peuvent donner accès à ce genre de prédiction. Par exemple, pour les dépenses totales en médicaments nous avons vu que parmi les 3 modélisations celle ayant la meilleure corrélation ($R^2=0,91$) était de type polynomial (**Figure 6bis**). Si nous nous servons de ce modèle pour prédire les dépenses postérieures à notre période, on obtient une prévision de 28M€ en 2020 et 30,5M€ en 2021. Après avoir extrait les requêtes correspondantes : les dépenses totales en médicaments en 2020 sont de 29M€ et en 2021 nous sommes déjà à 30,7M€ alors que l'année n'est pas terminée. La prédiction n'est donc pas totalement incorrecte malgré qu'elle sous-estime les dépenses. Si l'on utilise le modèle exponentiel qui possédait une corrélation légèrement inférieure ($R^2=0,89$) les dépenses prévues en 2020 sont de 26M€ et de 28M€ en 2021. Cette fois la prédiction sous-estime grandement les dépenses et ce modèle, en apparence corrélé, ne semble pas être bien efficace pour modéliser ici.

L'autre exemple est si nous tentons de prédire l'évolution future des dépenses en ATU sur les années postérieures à notre période d'étude : nous avons trouvé que le modèle de représentation optimale était exponentiel ($R^2=0,73$) pour les dépenses en médicaments sous ATU. Ainsi nous pouvons prédire pour l'année 2020 des dépenses pour ATU s'élevant à 375 000€. Si nous tirons la requête correspondante pour les années après 2019, nous constatons que les dépenses s'élèvent en vérité à 1, 55M€ (et 2,15M€ en 2021 alors même que l'année n'est pas achevée...), soit 4 à 5 fois plus. Ce qui sous-entend que le modèle est largement

dépassé et que le phénomène d'augmentation des dépenses en ATU a connu une croissance encore plus aggravée et accélérée après 2019. Une telle prédiction est impossible à partir d'une analyse de si peu de données. De plus nous l'avons vu dans les limites, l'analyse statistique pourrait être approfondie sur ce projet, méthodologiquement parlant. La construction d'une matrice de régression (ou matrice de Pearson) à partir de notre base de données pourrait nous permettre d'imputer de véritables corrélations entre les indicateurs étudiés (bien que corrélation ne veuille pas dire lien de causalité obligatoirement). Ces corrélations pourraient être testées sur des taux de significativités différents. Ces résultats nous permettraient alors de hiérarchiser les indicateurs corrélés à l'augmentation des dépenses par exemple.

Le véritable enjeu ne serait-il pas alors dans le développement national de ce suivi des dépenses ? Une perspective pour un pharmacien en poste dans un CLCC pourrait ainsi être celle de mener des groupes de travail étudiant les dérives des dépenses et menant des analyses comme nous l'avons fait. Ces groupes pourraient être nationaux ou parmi des fédérations comme UNICANCER. Des projets de recherche en pharmaco-économie pourraient également être menés en faisant appel aux sciences sociales. La finalité de ces projets serait alors d'alerter, informer et mener un lobbying en temps réel sur les problématiques des dépenses auxquelles font face les établissements. Cela permettrait de mieux informer les directions, mais également le corps médical en leur rappelant les responsabilités qu'ils détiennent dans leur prescription.

Dans une moindre mesure, notre étude pourrait être dupliquée et élargie sur d'autres PUI, ou sur l'ensemble des CLCC par exemple. Ainsi en réalisant ces analyses à plus grande échelle nous pourrions éventuellement construire des modèles optimaux de prédiction des dépenses qui pourraient alors servir à chaque pharmacien responsable à anticiper et prévoir les dépenses à venir à plusieurs années. Même si à travers l'exemple que nous avons pris nous voyons bien que ces dépenses restent extrêmement imprévisibles et compliquées à appréhender. Cependant dans notre système de plus en plus contraint où l'anticipation et la prévision est la norme, de telles approches s'avèreraient très utiles pour un pharmacien responsable.

Si nous reprenons le modèle de Porter (**Figure 39**), il existe en réalité une sixième force représentée par : le rôle des pouvoirs publics. En effet, seul l'Etat peut solutionner le problème. Notamment par l'évaluation médico-économique (EME). Actuellement les pouvoirs publics ne jouent pas leur rôle de régulation. Un point apparaît donc primordial pour la soutenabilité de notre système de soin et au sein duquel le pharmacien a tout son rôle à jouer. Il s'agit de l'EME systématique. Malgré des efforts faits dans ce sens ces dernières années, l'EME reste effectivement citée comme l'une des perspectives du maintien de notre système de santé tel que nous le connaissons.

III.2. Perspectives pour le système de santé et l'AM

La conclusion de cette explosion du coût du cancer est que l'augmentation des dépenses ne semble pas prête de s'arrêter. Certains spécialistes évoquent qu'il faut mettre l'accent « sur la prévention » et le « diagnostic précoce ». D'autres pensent que le point améliorable est le prix des médicaments innovants de ce domaine, notamment les immunothérapies qui peuvent dépasser, dans certains cas, les 100 000€. Il faut « repenser les modalités de fixation du prix des médicaments » afin d'inciter les laboratoires à « fournir les meilleurs traitements, au plus grand nombre tout en garantissant la pérennité de leur activité de recherche et de développement » (2).

Parmi les pistes souvent évoquées : l'amplification et la systématisation de l'EME avec l'instauration d'un remboursement conditionné à l'efficacité du traitement sur des groupes de patients, (58) comme c'est le cas en Allemagne, en Écosse ou aux États-Unis (59). L'évaluation technologique en santé (HTA⁶⁹) est souvent citée en exemple. Cette évaluation analyse les innovations selon certaines évidences : l'efficacité clinique, la sécurité, le coût-efficacité mais également des aspects éthiques, sociaux et légaux. A l'international le NICE⁷⁰ est la première à avoir appliqué ces méthodes au cours de l'instruction des dossiers de prise en charge. En France la commission de la transparence ne prend pas du tout en compte ces indicateurs malgré l'introduction de l'avis consultatif du CEESP envers le CEPS depuis 2014. Pour les théoriciens de la régulation, la propension à payer devrait être fondée sur la qualité des services en particulier l'efficacité. Les Etats sont soumis à des objectifs paradoxaux : soutenir l'innovation et l'industrie tout en maîtrisant les coûts. Face à ces contradictions, certains essaient ainsi de plafonner la dépense comme la France (avec l'exemple des traitements de l'hépatite C) qui est aujourd'hui envisagé pour l'immunothérapie. Alors que d'autres, comme les Etats-Unis, face à l'envolée des prix voient le reste à charge payé par le patient augmenter (60). Mais un reste à charge important peut limiter l'accès à certains traitements aux patients ne pouvant en assumer le financement. Et nous arrivons là dans un système d'inégalité d'accès aux soins et aux prises en charge en contradiction avec le modèle français. Cependant la crainte est que le système français en arrive à cette dérive, en s'appuyant sur les assurances complémentaires et autres mutuelles.

Une autre piste avancée est le paiement d'une somme fixe autorisant une utilisation infinie d'un traitement sur une période donnée (61). Enfin parmi les pistes les plus intéressantes, le prix administré pourrait se transformer en prix plafond sur un marché dérégulé (option choisie par la Suisse). D'après ce modèle, l'assurance de base ne rembourserait plus qu'un montant fixe par médicament déterminé sur la base d'un générique bon marché. Le montant doit être adapté régulièrement et un prix plafond établi. Ce système inciterait aussi les fabricants à baisser leurs prix au niveau du montant fixe ou en deçà, afin de rendre l'achat intéressant.

Une chose est sûre une rationalisation du coût des soins doit être menée face aux arrivées sur le marché de nouvelles molécules onéreuses, ainsi qu'aux extensions d'indications et aux combinaisons de celles déjà présentes. D'autant que les controverses s'amplifient au niveau mondial aussi bien au niveau des associations de patient, que des professionnels. Pour exemple, le MSKCC de New York qui conteste les prix de certains AK, a publié un

⁶⁹ Health Technology Assessment

⁷⁰ National Institute for Clinical Excellence = agence anglaise responsable de l'évaluation médico-économique.

démonstrateur en ligne (www.drugabacus.org/) donnant les prix réévalués de certains traitements s'inspirant de l'HTA. Le nivolumab voit ainsi son prix ramené de 13 093 dollars à 5 632 dollars (60).

Ces revendications s'étendent au-delà du simple prix. Dans une étude collaborative (62) récemment publiée dans l'« European Journal Of Cancer » conduite à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille a analysé les relations entre prix et bénéfice thérapeutique des nouveaux médicaments anticancéreux en France sur les 13 dernières années. La relation entre efficacité et le prix de 36 médicaments contre le cancer a été analysée, entre 2004 et 2013. Les chercheurs ont comparé la valeur ajoutée des nouveaux traitements par rapport à des médicaments plus anciens. Pour cela, ils ont utilisé l'échelle de l'European Society for Medical Oncology–Magnitude of Clinical Benefit Scale et le score ASMR de la HAS. Depuis 2004, les prix des traitements anticancéreux ont augmenté de 47%. Il n'existe aucune corrélation significative entre ces augmentations et la valeur ajoutée thérapeutique en termes d'efficacité et/ou de qualité de vie, estiment les chercheurs. Les conclusions des auteurs sont que « les autorités politiques devraient s'interroger sur la légitimité des prix fixés au regard des bénéfices thérapeutiques obtenus et identifier de nouvelles approches pour s'assurer que les prix reflètent réellement la valeur médicale des nouveaux traitements anticancéreux ». L'étude conclut que la corrélation entre le prix des nouveaux médicaments contre le cancer et leur bénéfice thérapeutique est "modeste". Pire, certains médicaments n'apportent que de faibles améliorations et voient leur prix s'envoler. Selon eux, cette flambée des prix est le résultat de plusieurs facteurs. D'abord, il y a « le prix unique de médicaments dans des indications multiples, pour lesquelles le bénéfice clinique peut être très différent ». Ensuite, on trouve des "résultats d'études cliniques parfois biaisés". Enfin, il y a "les remises secrètes négociées entre les compagnies pharmaceutiques et le comité de fixation des prix qui induisent un manque de transparence sur les prix réellement pratiqués et limitent ainsi les stratégies de coopération gouvernementale". Pour le Pr Gonçalves, Chef du Département d'Oncologie Médicale à l'IPC « il s'agit d'une question brûlante car l'augmentation explosive du prix des médicaments du cancer exerce une pression croissante sur l'équilibre de notre système de sécurité sociale et va finir par menacer l'accès de chacun aux vraies innovations thérapeutiques. De nouvelles règles permettant d'établir des prix justes et équitables sont à examiner » (60).

Un long travail semble donc à être lancé pour nos autorités et nos tutelles dans la recherche de ces nouvelles règles de fixation des prix et d'amplification de l'évaluation médico-économique des nouveaux traitements.

Conclusion

Nous retiendrons des rapports officiels et des études économiques que le cancer, aujourd'hui deuxième cause de décès dans le monde et responsable d'environ 10 M de morts par an (63), possède des répercussions économiques considérables et en augmentation (un peu plus de 10% du budget de l'AM en 2017). Les médicaments innovants et leurs prix en sont les principaux acteurs. Ces constatations ont bien été éprouvées au sein de notre CLCC. L'analyse de nos dépenses pharmaceutiques révèle l'inflation menée par les molécules innovantes des dispositifs dérogatoires (liste en sus, ATU, rétrocession). L'impact budgétaire de ces innovations questionne grandement la soutenabilité de notre système de soin et de remboursement solidaire. De fait, ces nouveaux traitements en oncologie doivent être intégrés dans un système de plus en plus contraint financièrement et déjà confronté à l'arrivée sur le marché d'autres nouvelles spécialités extrêmement coûteuses. Certaines ayant d'ailleurs déjà mis sous tension notre système de soin (comme les traitements de l'hépatite C).

Cependant l'apport qu'ils représentent en termes de survie et de qualité de vie pour les malades est parfois majeur et établi dans de multiples études. L'hôpital apparaît comme la porte d'entrée privilégiée de ces médicaments innovants et les instances hospitalières (PUI, COMEDIMS...) se doivent effectivement de posséder un rôle central dans la détermination de l'accès à ces innovations thérapeutiques aujourd'hui. Malgré une longue période de liberté de fixation des prix des médicaments à l'hôpital, plusieurs facteurs ont aujourd'hui mené à la mise en place d'un encadrement, voire d'une régulation au niveau politique (64). La mise en concurrence entre acheteurs hospitaliers et laboratoire a elle aussi grandement participé à ces phénomènes de régulation. Mais c'est indéniablement l'adoption de la T2A qui a représenté les tenants et aboutissants de l'augmentation des volumes de dépenses des médicaments à l'hôpital. Malgré l'existence du tarif de responsabilité (* tarif maximum de remboursement des établissements par l'AM*) régulant les prix des médicaments inscrits sur la liste en sus qui sont désormais négociés entre CEPS et laboratoire. La multiplication des molécules appartenant à cette liste n'a eu de cesse de tirer les dépenses vers le haut. Pire, selon les travaux d'A. Degrossat-Théas (64) cela aurait conduit à une suppression des négociations entre les établissements et les laboratoires pharmaceutiques par un alignement des prix d'achat sur le tarif CEPS. Ce qui équivaldrait à une négociation centralisée. Cette hypothèse avait été avancée par la Cour des Comptes dans un rapport de 2007 où elle exposait les résultats d'une enquête portant sur un échantillon de 50 établissements (Cour des Comptes, 2007).

Ces dérives observées à la fois sur les dispositifs de financement et sur les règles de fixation des prix de l'innovation doivent être prises au sérieux. L'immunothérapie a eu pour effet d'accélérer les prises de conscience de la réalité du risque de non-soutenabilité de notre système de santé. Les extensions d'indications et le coût représenté par les combinaisons de classes ont révélé l'irréalisme des prix actuellement concédés par les régulateurs. Les pouvoirs publics se doivent aujourd'hui d'agir et de maîtriser la situation en faisant évoluer le modèle de régulation que nous connaissons. L'EME et l'HTA apparaissent comme les plus à même de regagner un pouvoir de négociation. Une plus grande transparence dans les dispositifs de fixation des prix doit être appliquée. Une régulation est nécessaire si nous ne voulons pas assister à la faillite de notre système de soin et sa transformation selon le modèle américain. Cette transformation s'accompagnerait d'une explosion des inégalités et d'un maintien d'une opacité aux antipodes des valeurs de notre système de soin. Deux corps

sociaux possèdent une part de responsabilité pour peser sur les orientations futures : le corps médical (oncologues, médecins, pharmaciens). Ces professionnels de santé seront confrontés à des choix difficiles s'ils évitent le débat sur le prix, avec la contrainte d'accepter un rationnement dans les prises en charge ou de voir grimper le reste à charge des patients. En tant que pharmacien nous nous devons aussi de maintenir une analyse et un suivi de ces dépenses et ne pas manquer d'alerter et informer lorsque des dérives ont lieu. Le deuxième corps pouvant intervenir est celui des associations de patients dans la recherche et l'exigence de l'obtention d'un consentement éclairé (60). Cette triangulaire entre Etat, professionnels et associations de patients doit aujourd'hui travailler à obtenir un accès aux innovations aussi performant tout en pratiquant des prix raisonnables et raisonnés tout en restant un minimum favorable à l'industrie pharmaceutique. L'apparition de nouveaux médicaments anticancéreux (ou de nouvelles techniques médicales) semble devoir nécessairement s'accompagner d'études prospectives de pharmaco-économie qui pourraient non seulement permettre de définir les rapports coûts-bénéfices de ces innovations thérapeutiques (parfois remis en question) mais également encadrer le prix appliqué. Seuls les pouvoirs publics ont la possibilité d'exercer un contrôle des prix des médicaments en intégrant mieux l'EME et en favorisant la mise sur le marché de biosimilaires.

Références bibliographiques

1. Le cancer coûte de plus en plus cher [Internet]. www.pourquoidoctor.fr. [Cité 12 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/31629-Le-cancer-coute-plus>
2. Berger A. L'inquiétante explosion des coûts du cancer en France [Internet]. [Capital.fr](http://capital.fr). 2020 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.capital.fr/economie-politique/sante-linquietante-explosion-des-couts-du-cancer-en-france-1362923>
3. Comment faire face à l'explosion des coûts | Le Quotidien du Pharmacien.fr [Internet]. [Cité 26 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/comment-faire-face-l-explosion-des-couts>
4. Analyse économique des coûts du cancer en France [Internet]. ASTERÈS. 2020 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://asteres.fr/etude/analyse-economique-des-couts-du-cancer-en-france/>
5. Amalric F, INCa (Institut national du cancer). Analyse économique des coûts du cancer en France. Impact sur la qualité de vie, prévention, dépistage, soins, recherche [Internet]. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2007. 146 p. (Etudes et Expertises). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
6. «L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer» [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24739-lurgence-maitriser-prix-nouveaux-medicaments-contre-cancer>
7. « Le prix des traitements contre le cancer : il est urgent d'agir ! » [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.liguecancer44.fr/evenement/le-prix-des-traitements-contre-le-cancer-il-est-urgent-dagir/>
8. Rodwin MA, Mancini J, Duran S, Jalbert A-C, Viens P, Maraninchi D, et al. The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004–2017. *European Journal of Cancer*. 1 mars 2021;145:11-8.
9. L'Angleterre refuse de prendre en charge des traitements du cancer [Internet]. [Les Echos](http://lesechos.fr). 2015 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2015/09/langleterre-refuse-de-prendre-en-charge-des-traitements-du-cancer-272993>
10. PHELPS (C.E.), PHELPS (C.E.), ROSA (J.J.). *Les fondements de l'économie de la santé*. Paris: Publi union; 1995.
11. Beresniak A, Duru G. *Économie de la santé*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2020.
12. Douste-Blazy P. *Dictionnaire commenté d'économie de la santé*. Paris Milan Barcelone: Masson; 1996. (Abrégés).
13. Serré M. *De l'économie médicale à l'économie de la santé*. Actes de la Recherche en Sciences Sociales. 2002
14. Arrow KJ. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. *The American Economic Review*. 1963

15. Drummond M. Health Economics: An Introduction for Clinicians. Ann Intern Med. 1 juill 1987
16. Drummond MF. An introduction to health economics. Brookwood, Surrey: Brookwood Medical Publications; 1995.
17. Crochard-Lacour A, LeLorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. PUM; 2000.
18. Organisation mondiale de la santé, éditeur. Pour un système de santé plus performant. Genève: OMS; 2000. (Rapport sur la santé dans le monde).
19. L'ordonnance du 4 octobre 1945. Les Tribunes de la santé. 2016; n° 50(1):117.
20. Johanet G. La sécurité sociale : l'échec et le défi - Gilles Johanet - Librairie Eyrolles [Internet]. (Seuil) Réédition Numérique Fenixx. 1998 [cité 10 août 2021]. 236 p. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Litterature/Livre/la-securite-sociale-l-echec-et-le-defi-9782021444315/>
21. Béjean SA du texte. Economie du système de santé : du marché à l'organisation / Sophie Béjean ; préface de Maryse Gadreau ; avant-propos de Jean-Jacques Laffont [Internet]. 1994 [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3329863x>
22. Michot F, Launois B, Bertrand D, Bringer J, Degos L, Olie J-P, et al. Rapport 19-02. L'hôpital public en crise : origines et propositions. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mai 2019
23. Ji K-C, Kim C-D, Yu J-H. THE ROOT CAUSE ANALYSIS PROCESS FOR SCHEDULE DELAY IN CONSTRUCTION. Korean Journal of Construction Engineering and Management. 1 janv 2006;
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2018
25. Amalric F, INCa (Institut national du cancer). Analyse économique des coûts du cancer en France. Impact sur la qualité de vie, prévention, dépistage, soins, recherche [Internet]. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2007. (Etudes et Expertises). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
26. Les propositions de l'Assurance Maladie pour 2020 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2019-rapport-propositions-pour-2020-charges-produits>
27. Panorama des cancers en France - Edition 2021 - Ref : PANOKFR2021 [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
28. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>

29. Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, Delafosse P, Romain G, Grosclaude P, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiology*. oct 2018
30. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. avr 2013;
31. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804918309559>
32. BONASTRE J., MOBILLION V., OR Z., TOURE M. L'accès aux soins en cancérologie : évolution de l'offre et recours aux soins entre 2005 et 2012. *QUESTIONS D'ECONOMIE DE LA SANTE (IRDES)*. janv 2017;(221):8p.
33. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
34. Zambrowski J-J. Le coût du cancer en France : place des dépenses pharmaceutiques dans la prise en charge des malades en oncologie. *Bulletin du Cancer*. 1 mai 2008
35. Les dépenses de santé en 2018 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2019 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2018-resultats-des-comptes-de-la-sante>
36. Parker-Lue S, Santoro M, Koski G. The Ethics and Economics of Pharmaceutical Pricing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 6 janv 2015
37. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology*. 1 nov 2013
38. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Rapport - Ref : ETIMMUNO2018 [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
39. Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020 [Internet]. IMS Institute for Healthcare Informatics; 2016. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=HLVKzQEACAAJ>
40. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *The Lancet Oncology*. sept 2011
41. Levêque D. Modalités de financement des médicaments anticancéreux en France. *Bulletin du Cancer*. févr 2018
42. Lechat P. Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. oct 2020
43. Boiteux-Jurain M, Essert M, Medjoub M, Limat S, Clairet AL. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : quel impact à l'hôpital et quel devenir en post-ATU ? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. juin 2019

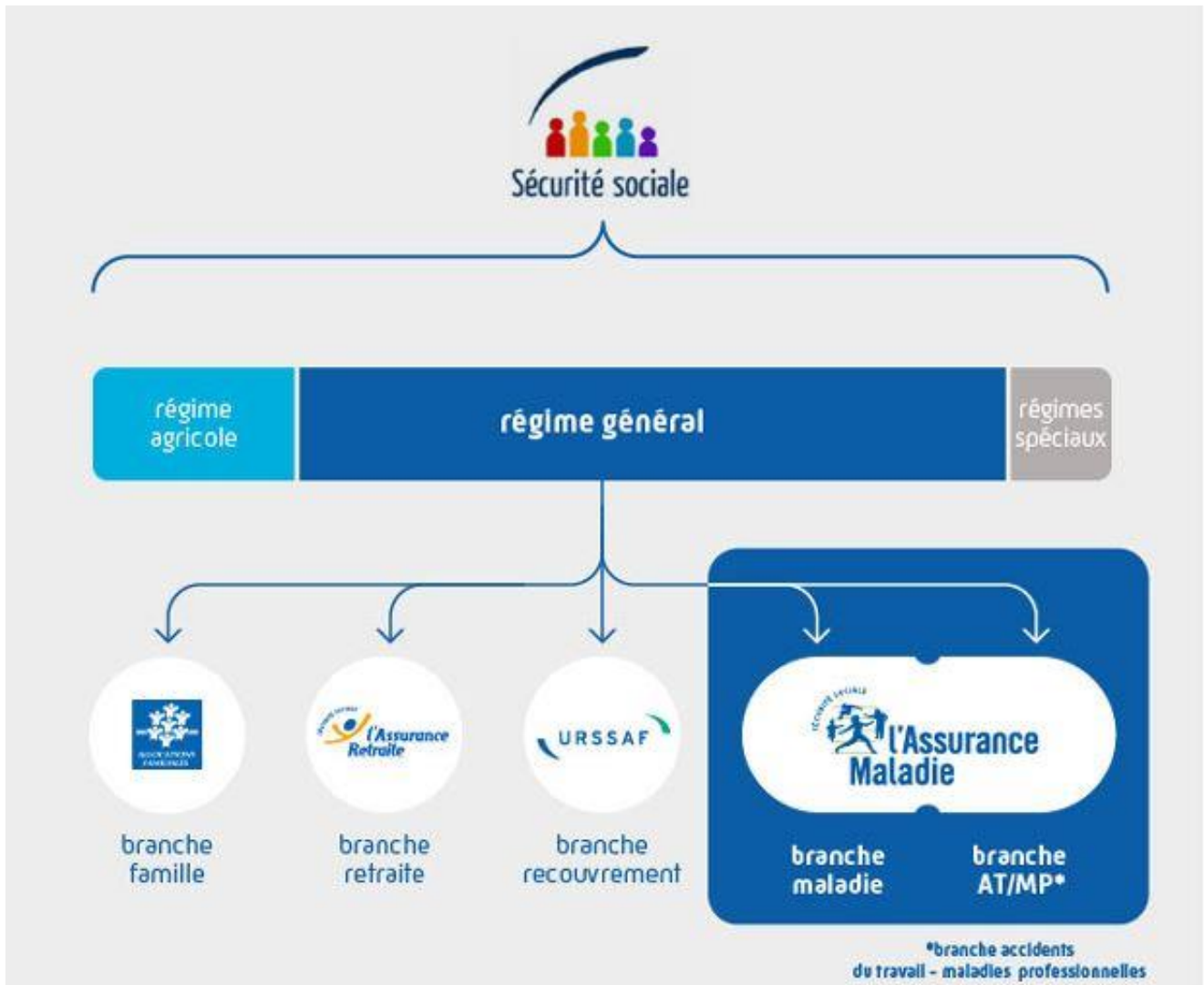
44. Wilking N, Jönsson B. A Pan-European Comparison Regarding Patient Access to Cancer Drugs. 1 janv 2005;
45. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. mai 2016
46. GAUTIE L, Bonhomme C, BUGAT R, CANAAL P, CARTON M, MACHELARD M, et al. Evolution des dépenses médicamenteuses dans un Centre de lutte contre le cancer (Institut Claudius Regaud) entre 1989 et 1998. *Journal d'économie médicale*. oct 1999;
47. Mokhtari RB, Homayouni TS, Baluch N, Morgatskaya E, Kumar S, Das B, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*. 6 juin 2017
48. Nouvelle-Aquitaine, une région âgée et qui attire toujours - Insee Flash Nouvelle-Aquitaine - 61 [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5002710>
49. Malik NN. Controlling the cost of innovative cancer therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2009;6(9):550-2.
50. Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges [Internet]. 2016 avr [cité 16 sept 2021]. (OECD Health Working Papers; vol. 87). Report No.: 87. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies_5jm0q1f4cdq7-en
51. Lehmann A. Sécurisation de la rétrocession des médicaments à l'hôpital : optimisation de la diffusion de l'information. 22 déc 2006
52. Les Comptes de la Sécurité Sociale - septembre 2017.
53. DGOS ;DGS. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
54. HERCEPTIN 600 mg/5 ml solution pour injection sous-cutanée (trastuzumab), anticorps monoclonal [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739160/fr/herceptin-600-mg/5-ml-solution-pour-injection-sous-cutanee-trastuzumab-anticorps-monoclonal
55. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>
56. Production de médicaments génériques et pandémie de la COVID-19 | Gemme [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/production-de-medicaments-generiques-et-pandemie-de-la-covid-19>
57. Bansal IS, Sahu D, Bakshi G, Singh S. Evergreening – A Controversial Issue in Pharma Milieu. *JIPR Vol14(4)* [July 2009] [Internet]. juill 2009 [cité 16 sept 2021]; Disponible sur: <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/5212>

58. Bail J-N. Le remboursement conditionnel : un outil pour réduire les incertitudes sur la valeur des médicaments et renforcer leur évaluation continue. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. sept 2013
59. Paris V. La politique du médicament en Allemagne. *Revue française des affaires sociales*. 2007
60. Thierry J-P. Immunothérapie : une innovation de rupture non soutenable économiquement ? *Bulletin du Cancer*. nov 2016
61. Siddiqui M, Rajkumar SV. The High Cost of Cancer Drugs and What We Can Do About It. *Mayo Clinic Proceedings*. oct 2012
62. Rodwin MA, Mancini J, Duran S, Jalbert A-C, Viens P, Maraninchi D, et al. The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004–2017. *European Journal of Cancer*. mars 2021
63. Cancer today [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
64. Paubel P. L'évolution des dépenses de médicaments à l'hôpital. Dossier : Prix et remboursement des médicaments : bilan d'une politique. *Revue de Droit Sanitaire et Social* 2011
65. Degrossat-Théas A. Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital [Internet] [phdthesis]. Université Paris Dauphine - Paris IX; 2013 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00944739>

Annexes

Annexe 1. Schéma simplifié de la composition de la Sécurité sociale française et des différents régimes la composant (Ameli.fr)	134
Annexe 2. Bilan des essais cliniques de phase 2/3 et de phase 3 évaluant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 (avril 2016, clinicaltrials.gov)	135
Annexe 3. Evolution des volumes de dépenses totaux et en anticancéreux au cours du temps.....	136
Annexe 4. Liste des chefs de file pour chaque classe ATC de l'arsenal thérapeutique ...	137

Annexe 1. Schéma simplifié de la composition de la Sécurité sociale française et des différents régimes la composant (Ameli.fr)



Annexe 2. Bilan des essais cliniques de phase 2/3 et de phase 3 évaluant un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 (avril 2016, clinicaltrials.gov)

Bilan des essais cliniques de phases 2/3 et 3 enregistrés sur la base clinicaltrials.gov			
Année	Localisation	Stratégie thérapeutique	n
2017	Estomac	≥ 1ère ligne	2
	Poumon à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	2
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Vessie	1ère ligne	1
	Primitif du foie	1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	1ère ligne	1
	Myélomes	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	≥ 1ère ligne	1
	Tête et cou	≥ 1ère ligne	2
2018	Estomac	≥ 1ère ligne	1
Estomac	1ère ligne	1	
Œsophage	≥ 1ère ligne	1	
Ovaire	≥ 1ère ligne	1	
Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	4	
Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4	
Rein	1ère ligne	1	
Carcinome hépatocellulaire	≥ 1ère ligne	1	
Métastases cérébrales	≥ 1ère ligne	1	
Mélanomes cutanés	≥ 1ère ligne	1	
Mélanomes cutanés	adjuvant/néo-adjuvant	1	
Lymphome de Hodgkin	≥ 1ère ligne	1	
Myélomes	1ère ligne	1	
Tête et cou	≥ 1ère ligne	1	
2019	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	3
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	≥ 1ère ligne	1
	Colorectal MSI-H ou dMMR	≥ 1ère ligne	1
	Métastases hépatiques	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	1ère ligne	1
2020	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Mélanomes cutanés et oculaires	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	1ère ligne	1
2021	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
2022	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	adjuvant/néo-adjuvant	1
2023	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
2024	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2025	Poumon non à petites cellules	adjuvant/néo-adjuvant	1
Total général			61

Source : clinicaltrials.gov

Annexe 3. Evolution des volumes de dépenses totaux et en anticancéreux au cours du temps

Année	Dépenses totales	Dépenses en AK
2008	14 580 396,06 €	13 240 632,67 €
2009	14 109 358,09 €	12 232 330,79 €
2010	14 907 850,35 €	13 466 644,37 €
2011	15 509 229,35 €	12 976 998,90 €
2012	15 407 723,49 €	13 898 680,04 €
2013	16 899 222,21 €	15 060 782,19 €
2014	17 194 610,13 €	15 664 676,00 €
2015	18 144 217,45 €	16 575 218,27 €
2016	21 372 011,39 €	18 742 051,46 €
2017	25 620 209,87 €	24 440 762,65 €
2018	23 346 462,80 €	21 500 029,66 €
2019	24 836 373,43 €	22 630 948,32 €

Annexe 4. Liste des chefs de file pour chaque classe ATC de l'arsenal thérapeutique

Classe ATC	Molécules principales
L01AA MOUTARDES A L'AZOTE	Cyclophosphamide, Ifosfamide, Bendamustine
L01ACETHYLENEIMINES	Thiotépa
L01AD NITROSOUREES	Carmsutine, Lomustine
L01AX AUTRES AGENTS ALKYLANTS	Dacarbazine, Temozolomide
L01BA ANALOGUES DE L'ACIDE FOLIQUE	Pemetrexed, Méthotrexate
L01BB ANALOGUES DE LA PURINE	Fludarabine, Tioguanine
L01BC ANALOGUES DE LA PYRIMIDINE	Cytarabine, 5FU, Gemcitabine, Azacitidine
L01CA VINCAALCALOIDES ET ANALOGUES	Vindésine, Vinorelbine, Vincristine, Vinblastine
L01CB DERIVES DE LA PODOPHYLLOTOXINE	Etoposide
L01CD TAXANES	Paclitaxel, Docétaxel, Cabazitaxel, Nab-Paclitaxel
L01CX ALCALOIDES VEGETAUX ET AUTRES MEDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE	Trabectedine
L01DA ACTINOMYCINES	Dactinomycine
L01DB ANTHRACYCLINES ET APPARENTES	Doxorubicine, Epirubicine
L01DC AUTRES ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES	Mitomycine, Bléomycine
L01XA DERIVES DU PLATINE	Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine
L01XB METHYLHYDRAZINES	Procarbazine

L01XC ANTICORPS MONOCLONAUX	Bevacizumab, Trastuzumab ... (-mAbs)
L01XE INHIBITEUR DE LA PROTEINE KINASE	Ibrutinib, Ponatinib, Imatinib ... (-nib)
L01XX AUTRES ANTINEOPLASIQUES	Irinotécan, Topotécan, Olaparib
L02AB PROGESTATIFS	Megestrol
L02AE ANALOGUES DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINES	Triptoréline, Acétate de Goséréline
L02BA ANTIESTROGENES	Fulvestran, Tamoxifene
L02BB ANTIANDROGENES	Enzalutamide, Bicalutamide
L02BG INHIBITEURS DE L'AROMATASE	Anastrozole, Letrozole
L02BX AUTRES ANTIHORMONES ET APPARENTES	Abiratérone
L03AB INTERFERONS	INF alpha
L03AXAUTRES CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS	Plérixafort
L04AA IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS	Mycophénolate mofétil, Évérolimus, Sirolimus
L04AD INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	Ciclosporine, Tacrolimus
L04AX AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS	Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide Azathioprine

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Analyse des dépenses liées aux anticancéreux au sein d'un CLCC : poids de l'innovation et perspectives pour le pharmacien hospitalier

Les dépenses pharmaceutiques en oncologie connaissent ces dernières années une réelle inflation, sous l'influence de la révolution thérapeutique apportée par les molécules innovantes. Un questionnement est apparu au sein de la société et de la communauté médicale quant à l'accès à ces innovations et leurs coûts. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est de mesurer l'évolution rétrospective des dépenses en médicaments anticancéreux sur douze années (2008-2019) au sein d'un CLCC (l'Institut Bergonié). L'impact des innovations en oncologie a pu être approché par l'analyse financière des dispositifs de financement dérogatoires des médicaments à l'hôpital. Tous ont connu une forte augmentation (liste en sus +54%, autorisations temporaires d'utilisation-ATU multipliées par 52 et rétrocessions multipliées par 6). Les dépenses pharmaceutiques totales ont augmenté de 71% (14,58M€ en 2008 à 24,84M€ en 2019). En tête des dépenses les molécules appartenant aux innovations thérapeutiques de la bioingénierie, financées par ces dispositifs. Le développement des anticorps monoclonaux avec 16M€ de dépenses en 2019 (soit 65% des dépenses totales), au sein desquels nous retrouvons 4 molécules d'immunothérapies responsables à elles seules de 4,9M€ (20% des dépenses totales) la même année, témoignent bien de l'impact financier de l'innovation. A leurs côtés nous retrouvons d'autres classes innovantes comme les inhibiteurs de TK ou de PARP ou de CDK responsables des dépenses. Le poids financier de l'innovation en oncologie apparaît menaçant pour notre système de soin. Une telle analyse élargie et approfondie au niveau statistique, sur plus de centres pourrait avoir vocation de permettre au pharmacien de modéliser l'évolution des dépenses et de prédire le budget de la PUI à plusieurs années. Notamment en identifiant les indicateurs significativement corrélés aux dépenses. Un suivi à plus grande échelle permettrait aussi d'informer et mener des actions de lobbying face à la dérive des dépenses, aux côtés des médecins et des associations de patients. De nouvelles réflexions doivent être menées par les pouvoirs publics dans les financements et la fixation des prix afin d'assurer le maintien de notre système de soin.

Mots-clés : Dépenses pharmaceutiques, anticancéreux, innovation, prix

Analysis of expenditure related to anticancer drugs within a CLCC : burden of innovation and prospects for the hospital pharmacist

Pharmaceutical spending in oncology has experienced real inflation in recent years, under the influence of therapeutic revolution brought by innovative molecules. A question has arisen within society and medical community about the access to these innovations and their prices. In this context, the objective of this thesis is to measure the retrospective evolution of expenditure on anticancer drugs over twelve years (2008-2019) within a CLCC (Institut Bergonié). The impact of innovations in oncology could be approached by the financial analysis of the financing arrangements for drugs in hospitals. All have experienced a strong increase (list « en sus » + 54%, temporary authorizations for use-ATU multiplied by 52 and retrocessions multiplied by 6). Total pharmaceutical spending increased by 71% (€ 14.58M in 2008 to € 24.84M in 2019). At the top of expenditure are molecules belonging to therapeutic innovations (bioengineering) financed by these devices. The development of monoclonal antibodies with 16M € of expenditure in 2019 (i.e. 65% of total expenditure), within we find 4 molecules of immunotherapy responsible for 4.9M € alone (20% of total expenditure) in the same year, this clearly demonstrate the financial impact of innovation. Alongside them, we find other innovative classes such as TK or PARP or CDK inhibitors responsible for expenses. The financial burden of innovation in oncology appears threatening for our healthcare system. Such a broad and in-depth analysis at the statistical level, on more centers could be intended to allow the pharmacist to model the evolution of expenses and to predict the budget of the PUI for several years. In particular by identifying the indicators significantly correlated with expenditure. A larger-scale follow-up would also make possible to inform and carry out lobbying actions in front of the drift in spending, alongside doctors and patient associations. New reflections must be carried out by the public authorities in financing and price fixing in order to ensure the maintenance of our care system.

Keywords : Pharmaceutical expenditure, anticancer drugs, innovation, prices

