

Pourquoi les nouveaux médicaments sont-ils si chers ?

Catherine Le Galès

► Mettant fin à une crise de l'innovation dont la réalité fait l'objet de débats, les innovations pharmaceutiques récentes, résultats d'un encastrément de raisons scientifiques, industrielles, financières, politiques et économiques, aboutissent à une diversification des portefeuilles de produits des industriels de la pharmacie au niveau mondial et à un fort intérêt, de leur part, pour des produits dits de niche (thérapies ciblées, maladies rares, etc.). Ces nouvelles molécules sont mises sur le marché à des prix beaucoup plus élevés que par le passé. En l'absence d'informations fiables sur les coûts supportés par les industriels, et sachant que des niveaux de marge très élevés ont été observés, ces prix suscitent des interrogations légitimes. Celles-ci sont également motivées par l'absence de relation entre le prix et le bénéfice thérapeutique de ces nouvelles molécules. En France, face à des niveaux de dépenses susceptibles de fragiliser la soutenabilité financière du système de protection sociale, les autorités publiques ont jusqu'à présent toujours privilégié des interventions sur les prix ou les conditions et volumes de remboursement, conformes aux modes de régulation existants. D'autres modes de régulation (recours à la licence d'office, achat groupé, etc.) pourraient dans le futur être employés dans un souci croissant d'efficacité des dépenses publiques. Les difficultés rencontrées pour réguler un secteur industriel profondément transformé, appellent à une réforme des systèmes d'évaluation et de régulation nationaux. ◀



Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (CERMES3), Inserm U 988, CNRS UMR 8211, École des hautes études en sciences sociales, université Paris Descartes, 7, rue Guy Môquet, 94801 Villejuif Cedex, France.
catherine.le-gales@cnsr.fr

du monde¹, l'appel de 110 médecins qui dénoncent le prix « exorbitant » des médicaments anti-cancer² ou la pétition de la Ligue contre le cancer³. L'Assemblée nationale s'est saisie de la question⁴ et, plus récemment, le Conseil économique, social et environnemental⁵ ou la Cour des comptes [1, 2]. Ce débat dépasse les frontières nationales⁶ sous l'égide du G7 (« Groupe des sept »)⁷ et de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)⁸. La comparaison des prix nationaux montre également que ceux-ci peuvent varier selon le niveau de richesse nationale, les politiques nationales à l'égard des brevets, la taille des marchés nationaux ou le mode de couverture des dépenses de santé [3]. Pour contribuer à comprendre les enjeux posés par les prix des médicaments nouveaux, nous mettons d'abord l'accent sur la transformation des portefeuilles de produits pharmaceutiques et l'augmentation des dépenses des industriels qui ont marqué les 20 dernières années puis nous discutons la relation entre prix et bénéfice thérapeutique de ces nouveaux produits. Nous décri-

Nul ne songerait à contester que les médicaments aient sauvé de nombreuses vies et aient amélioré la qualité de bien d'autres. Pourtant, depuis plusieurs mois, les médicaments font l'objet en France d'un débat public véhément. Alors que le scandale du Médiateur est encore dans les mémoires, le grand public découvre dans les médias simultanément « le retour de l'innovation » et les prix très élevés que demandent les industriels de la pharmacie pour ces nouveaux produits. L'année 2016 aura été marquée en France par plusieurs offensives médiatiques telles la campagne de Médecins

¹ <https://leprixdelavie.medecinsdumonde.org/fr-FR/>

² <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24739-lurgence-maitriser-prix-nouveaux-medicaments-contre-cancer>

³ <https://www.change.org/p/pour-la-fin-des-prix-exorbitants-des-m%C3%A9dicaments-en-canc%C3%A9rologie?lang=fr>

⁴ <http://www2.assemblee-nationale.fr/14/commissions-permanentes/commission-des-affaires-sociales/secretariat/a-la-une/prix-des-medicaments-la-commission-a-auditionne-des-professeurs-de-medecine-et-responsables-d-organismes-publics>

⁵ <http://www.lecese.fr/travaux-publies/prix-et-acces-aux-medicaments-innovants>

⁶ <https://www.pwc.com/us/en/health-industries/top-health-industry-issues/assets/2016-us-hri-top-issues.pdf>

⁷ Le G7 regroupe les pays suivants : Allemagne, Canada, États-Unis, France, Italie, Japon et Royaume-Uni. <http://www.oecd.org/els/health-systems/g7-health-ministerial-meeting.htm>

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kokusai/g7kobe/Kobe-Communique_en.pdf

⁸ <http://www.oecd.org/fr/sante/ministerielle/declaration-ministerielle-2017.pdf>

vons l'importance, en France, des pouvoirs publics aux différents étapes de la mise sur le marché et analysons les possibilités d'action à leur disposition pour contenir l'envolée des prix demandés pour certains produits, notamment dans des domaines tels que les maladies rares ou les cancers.

Les prix des nouveaux médicaments sont-ils trop élevés ?

Des portefeuilles de produits qui ont profondément évolué

Jusqu'au milieu des années 2000, le médicament idéal pour l'industrie pharmaceutique semble être le *blockbuster*, un médicament destiné à être vendu sur un large marché (voir *Encadré*). Ces produits et les *me-too* ou produits suiveurs qui les ont accompagnés, et dont certains sont aussi des *blockbusters*, ne sont plus aujourd'hui les seuls types de médicaments recherchés par les industriels de la pharmacie. Pour expliquer ce changement, plusieurs études ont pointé une crise de l'innovation [4], liée peut-être aux choix de recherche & développement des industriels [5], mais aussi à la nécessité de faire face à la saturation des marchés des *blockbusters* et *me-too*. Quelles que soient les raisons [6], les stratégies industrielles des *Big Pharma* qui possèdent la grande majorité des produits autorisés en Europe ou aux États-Unis, s'expriment dorénavant par des portefeuilles diversifiés combinant *blockbusters*, médicaments sous licences, génériques, etc., et un fort intérêt pour les produits dits de niche. Cette expression désigne des marchés de petite taille en termes de nombre de personnes malades et donc de volume de consommation attendu. Ces niches sont moins susceptibles d'attirer la concurrence ou l'industrie des génériques et d'exposer les premiers produits y entrant au risque de baisse de prix. Mais les portefeuilles actuels sont surtout les conséquences de l'évolution des savoirs scientifiques et des techniques de génomique avec la montée en puissance de la médecine dite de précision ou personnalisée [32] (→) et des politiques en faveur de médicaments « orphelins » aux États-Unis à partir de 1983, et dans plusieurs autres pays ensuite (règlement européen à partir de 1999). Ces politiques visent par diverses mesures (crédits d'impôts, aides financières, processus d'autorisation accéléré, période d'exclusivité étendue, etc.) à favoriser « le développement et la commercialisation de biens destinés à diagnostiquer, traiter ou prévenir une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique rare... et pour lesquels les besoins ne sont pas (suffisamment) couverts »⁹. Au final, cet encastrement de raisons scientifiques, industrielles, financières, politiques et économiques aboutit à une modification tangible dans les types de médicaments récemment autorisés. Depuis 1983, l'agence américaine en charge de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments aux États-Unis (la FDA, *food and drug administration*) a reçu plus de 5 000 demandes industrielles de reconnaissance du statut de médicament orphelin et en a accepté 3 600. Elle a autorisé

(→) Voir le hors série
 m/s Médecine personnalisée, m/s hs n° 2,
 novembre 2014

552 médicaments orphelins. Le chiffre est de 78 en 2014 pour l'Europe [7]. En Europe, dans le seul domaine du cancer, fin 2015, plus de 43 thérapies dites ciblées étaient autorisées. Un quart des 28 thérapies ciblées ayant obtenu leur autorisation entre 2012 et 2015 avait le statut de médicaments orphelins (données de l'Institut national du cancer pour 2016).

Des dépenses très élevées pour pouvoir offrir de nouveaux produits

En septembre 2015, le président de *Turing Pharmaceuticals* avait provoqué un scandale en répondant lapidairement à une journaliste que si le prix d'un de ses (vieux) produits avait été multiplié par 50 du jour au lendemain aux États-Unis, c'était parce que « nous avons besoin de dégager des profits »¹⁰. L'industriel s'était ensuite expliqué en recourant aux trois arguments généralement avancés pour justifier des augmentations de prix pour des produits anciens mais qui sont aussi utilisés pour justifier les prix élevés des nouveaux : le coût de la recherche & développement ; le coût de production des médicaments et, *in fine*, la rémunération de la prise de risque des actionnaires/investisseurs alors que la durée de protection par les brevets est courte avant l'arrivée d'un générique. Cependant, aucun de ces arguments ne permet de clore le débat de la formation du prix des produits nouveaux de façon irréfutable. Selon une étude récente [8], le coût de recherche & développement d'un médicament ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) serait en moyenne de 2,5 milliards de dollars (en 2013) auquel il conviendrait de rajouter les coûts post-AMM, soit au total 2,9 milliards de dollars. Ce coût aurait augmenté de 145 % par rapport à une estimation publiée 10 ans plus tôt par les mêmes auteurs avec la même méthodologie. Cette augmentation serait due à un plus fort taux d'échec et à l'augmentation des coûts induits, notamment par des essais cliniques plus longs et plus complexes. Mais, comme le soulignent Morgan *et al.* [9], en matière de coûts de recherche & développement des médicaments, les estimations sont extrêmement disparates, de 161 millions de dollars à 1,8 milliards selon les cas et les sources et méthodes par ailleurs insuffisamment présentées¹¹,... quand l'indépendance

¹⁰ https://www.nytimes.com/2015/09/21/business/a-huge-overnight-increase-in-a-drugs-price-raises-protests.html?_r=0

¹¹ Ces questions de sources et de méthodes prennent d'autant plus d'importance que l'organisation de la recherche & développement de plusieurs entreprises s'est profondément modifiée avec une réduction de la capacité interne de recherche-développement au profit d'une stratégie d'acquisition de *start-up* comme l'illustre le cas de *Gilead* qui détient le brevet du *Sofosbuvir* à la suite de l'acquisition de la firme *Pharmasset* en 2011.

⁹ La définition de la rareté varie selon les pays de même que certains critères d'éligibilité : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS

Les blockbuster

La promotion auprès des médecins est cruciale pour ce type de médicaments. Tout comme la recherche & développement, le montant que le secteur consacre aux dépenses de promotion fait l'objet d'une bataille de chiffres. Depuis 2005, le syndicat français de l'industrie du médicament (le LEEM) ne publie plus de chiffres. On ne dispose donc officiellement en France que du chiffre de 2004, soit 2,8 milliards d'euros. Selon Greffion *et al.* [29], ce montant serait de l'ordre de 25 % du chiffre d'affaires annuel du secteur aux États-Unis, soit environ 60 milliards d'euros. Ces chercheurs estiment à partir de sources qu'ils reconnaissent comme lacunaires, qu'en France le montant serait de l'ordre de 16 à 19 % avec de fortes variations selon les années. Cette dépense, si elle ne peut être connue avec précision, est cependant importante ce qui soulève logiquement la question de l'influence de la promotion sur la prescription médicale. Empruntant des méthodologies diverses, plusieurs recherches aboutissent à la conclusion d'un effet de la publicité ou de la visite médicale sur la prescription, mais qui serait d'amplitude et d'une durée limitée et surtout demanderait d'inscrire la relation entre visiteur médical et prescripteur dans la répétition et la durée [29] tandis que d'autres formes de promotion pourraient être plus efficaces, par exemple *via* les leaders d'opinion, les réseaux de pairs, ou toute activité visant à étendre les nosologies [30], cette dernière rejoignant la notion plus large de stratégie de filière inversée [31].

des chercheurs qui calculent ces coûts à l'égard de l'industrie pharmaceutique n'est pas mise en doute [10].

Les débats sont similaires pour les coûts de production des médicaments. Concernant le Sofosbuvir, pour le traitement de l'hépatite C, le coût de production de la quantité nécessaire à une personne serait compris entre 68 et 136 dollars [11], bien en deçà donc du prix auquel elle est vendue aux États-Unis ou en France, même si le coût de production n'est, bien sûr, pas le seul composant entrant dans le calcul d'un prix de vente.

Un élément important du prix du médicament est évidemment la marge que l'industriel va dégager pour, à court terme, rémunérer ses actionnaires et, à plus long terme, disposer du capital suffisant pour développer une stratégie industrielle rentable [12]. Ceci est d'autant plus important que le secteur de la pharmacie a connu de profondes mutations au cours des 35 dernières années avec la création des *start-up* de biotechnologies dont plusieurs sont issues de la recherche fondamentale publique et la consolidation des *big pharma* par des opérations de fusion ou d'acquisition [13]. Ces opérations ont mobilisé des masses financières extrêmement importantes : 239 milliards de dollars pour la seule année 2014, nécessitant de sécuriser, par des prix élevés, la possibilité de rémunérer les investisseurs, étant entendu que l'industrie pharmaceutique est réputée pour ses niveaux de rémunération attractifs¹².

L'absence de relation entre prix, volume et bénéfice thérapeutique des nouveaux produits

Une hypothèse, communément vérifiée, selon laquelle le prix d'un produit serait lié au volume consommé, permettrait d'expliquer, toutes choses égales par ailleurs, qu'un produit orphelin ait un prix plus élevé puisqu'il est destiné à un petit nombre de personnes. Toutefois, ce raisonnement atteint vite ses limites puisqu'un médicament peut obtenir le statut de médicament orphelin pour différentes indications et avoir, *in fine*, un gros volume de vente. Ainsi, le Glivec® qui est l'un des deux produits les plus chers disponibles en oncologie aux États-Unis, mais aussi l'un des deux plus consommés, a obtenu le statut de médicament orphelin pour 7 indications différentes, tandis que l'interféron (α et β) (sous 9 noms de marque différents) l'obtenait 33 fois [14].

Sur un marché concurrentiel « normal », le prix est fonction des qualités du produit : plus celles-ci sont importantes (comparativement à d'autres produits) plus le différentiel de prix avec ces autres produits est important, toutes choses égales par ailleurs. L'une des qualités attendues d'un médicament est d'améliorer la santé des personnes malades qui le consomment. Le développement des méthodes d'évaluation des technologies de santé (HTA, *health technology assessment*) fondées sur le calcul économique permet d'éclairer la relation entre les niveaux de prix et de bénéfice thérapeutique des molécules. Ces méthodes ont montré que les niveaux de prix et de bénéfices n'étaient pas d'ampleurs comparables. L'existence d'une relation positive entre le gain en santé (par rapport aux produits disponibles antérieurement pour les mêmes patients) et le prix d'un produit (toujours par comparaison aux produits existants) n'a pas pu être montrée. La situation la plus fréquente, pour les produits nouveaux, est celle d'un différentiel de prix positif très significatif pour un différentiel d'efficacité positif (très) faible et/ou (très) incertain. Il est donc fréquent d'observer des nouvelles molécules aux prix beaucoup plus élevés que les anciennes alors qu'elles n'apportent qu'une faible et/ou incertaine efficacité supplémentaire en termes de qualité de vie ou d'allongement de la durée de vie. De plus, pour une pathologie donnée, le supplément de prix à payer pour obtenir la même augmentation de quantité d'effet a très fortement augmenté depuis 20 ans. Ainsi, en 1995, les prix des nouveaux produits anti-cancéreux étaient tels que le coût d'un traitement permettant d'allonger d'un an la durée de vie d'un malade était de l'ordre de 54 000 dollars. En 2015, il est désormais de 207 000 dollars soit près du quadruple [15]. Enfin, selon les pathologies, les surplus de coût pour obtenir la même quantité d'effet varient fortement (de quelques

¹² Voir par exemple, <https://www.bloomberg.com/news/articles/2015-03-05/abbvie-agrees-to-buy-pharmaceuticals-to-expand-in-cancer-therapy>

milliers à plusieurs millions d'euros par année de vie gagnée) suggérant que le niveau de prix d'un produit est indépendant de la quantité d'effet de santé qu'il produit.

En France, depuis 2014, on dispose d'informations sur la relation entre prix et bénéfice thérapeutique des nouveaux médicaments grâce aux travaux de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la Haute autorité de santé (HAS). Cette information est partielle pour plusieurs raisons. Tout d'abord, pour des raisons réglementaires, elle ne concerne que les nouveaux produits revendiqués comme innovants par l'industriel et pour lesquels le chiffre d'affaire attendu est supérieur à 20 millions d'euros. En 2015, seulement 21 produits, dont les antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C, ont été examinés par la CEESP, et 58 entre janvier 2015 et décembre 2017. C'est un nombre faible mais les enjeux financiers associés à chacun de ces produits sont très élevés. Ensuite, jusqu'à très récemment, cette information pour un médicament particulier n'était rendue publique que lorsque son prix était publié au Journal officiel de la république française. Enfin, la relation prix-bénéfice thérapeutique d'un produit est établie après examen critique d'un dossier déposé par l'industriel. Or, ce dossier peut présenter des limites méthodologiques majeures qui empêchent d'établir cette relation. Si le nombre de nouveaux produits pour lequel le ratio coût par année de vie gagnée (ajustée par la qualité) reste donc limité, la dispersion de ses valeurs est cependant extrêmement forte puisqu'elles sont comprises entre 5 800 euros et 3 millions d'euros par année de vie gagnée ajustée par la qualité.

Le rôle de l'État lors de la mise sur le marché des médicaments en France

Dans tous les pays développés, les pouvoirs publics ont une action essentielle pour réguler le marché des produits pharmaceutiques (et notamment leur sécurité). En France, ils jouent un rôle d'autant plus déterminant que plus de 80 % (en 2015) des dépenses pharmaceutiques sont financées par l'assurance médicale obligatoire publique [16] (→).

(→) Voir le Faits et chiffres de C. Franc, m/s n° 12, décembre 2017, page 1097

La part à la charge directe des ménages, de l'ordre de 17 %, est la plus faible comparativement aux autres pays de l'Union européenne à 15 [17].

La mise à disposition à des personnes malades d'un médicament remboursé par l'AMO (assurance médicale obligatoire ou sécurité sociale) et les assurances complémentaires¹³ n'est possible qu'à l'issue de 3 décisions séquentielles des pouvoirs publics français¹⁴ : son AMM, son inscription sur la liste des médicaments remboursables (et la fixation de son taux de remboursement) et enfin la fixation de son prix. Ces

étapes sont amenées à se répéter tout au long de la vie du produit puisque l'autorisation est donnée par indication thérapeutique (un même produit peut en avoir plusieurs, par exemple plusieurs sites de cancer) et vaut pour cinq ans. Elles peuvent se répéter pour d'autres motifs à l'initiative des pouvoirs publics ou de l'industriel s'il souhaite une nouvelle indication thérapeutique pour un produit existant ou dispose de nouvelles informations de tolérance ou d'efficacité. Cette répétition est d'autant plus fréquente qu'aujourd'hui les AMM sont plus souvent délivrées conditionnellement à un apport ultérieur d'informations plus complètes ou moins incertaines sur la performance thérapeutique des produits. Toutefois, ce qui se passe quand un produit arrive pour la première fois sur le marché est crucial car ceci va ancrer les conditions de sa commercialisation immédiate et future.

La procédure de mise sur le marché d'un nouveau produit est de plus en plus souvent conduite au niveau européen par l'agence européenne du médicament (EMA), réduisant mécaniquement le rôle des autorités nationales à la simple procédure de reconnaissance mutuelle [19]. L'AMM est demandée par l'industriel, pour un produit et dans une indication, sur la base d'un dossier comportant des données sur la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité du produit obtenues dans le cadre expérimental d'essais cliniques (randomisés, et autres)¹⁵. Sensible à la dimension industrielle du médicament, cette procédure est *a priori* plutôt avantageuse pour les médicaments selon Bensaïd *et al.* qui soulignent que ce n'est qu'en cas de refus d'autorisation que la décision doit être dûment motivée [20], les textes réglementaires fixant les conditions de refus et non celles de son octroi (article 26 de la directive 2001/83/CE).

Une fois autorisé sur le marché, pour avoir une véritable place sur le marché français, le médicament doit obtenir une autorisation de remboursement du ministère de la santé dans le cadre de l'indication de l'AMM (ou d'une indication plus restreinte). Cette seconde autorisation suppose un avis favorable d'une commission réglementaire de la HAS, la commission de la transparence (CT). La décision de remboursement, prise dans les faits avant que le prix ne soit fixé¹⁶, est la véritable clé d'entrée sur le marché français puisqu'elle va permettre de solvabiliser la future consommation du produit, souvent pour une durée de 5 ans. Pour rendre

¹³ Certains médicaments peuvent être remboursés par certaines assurances complémentaires alors qu'ils ne sont pas remboursés par l'AMO mais ils représentent une faible part des dépenses.

¹⁴ Le rôle des pouvoirs publics dans la régulation des industries pharmaceutiques est plus large que ce qui est décrit ici [18]. Pour une présentation complète de la politique de régulation du médicament en France, on peut consulter la synthèse thématique de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES). (<http://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf>)

¹⁵ Avant l'obtention de cette AMM, il existe en France la possibilité d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à durée limitée.

¹⁶ Au plan formel, la CT ne rend qu'un avis mais celui-ci, rendu public dès son émission, a toujours été suivi par les pouvoirs publics sauf cas exceptionnel où ils ont pris la décision de rembourser en dépit d'un avis défavorable.

son avis, la CT va évaluer le service médical rendu (SMR) (et l'amélioration du service médical rendu ou ASMR) par le produit – si l'agit en fait d'un couple (produit, indication thérapeutique) – sur la base d'un dossier déposé par l'industriel dans lequel il apporte les arguments en faveur des niveaux de SMR et d'ASMR qu'il revendique. Le SMR prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique. Le SMR peut être qualifié de majeur ou important, modéré, faible, insuffisant. L'évaluation du SMR d'un médicament peut évoluer, notamment lorsque des données nouvelles, sur lesquelles se fonde son appréciation, sont produites ou que les stratégies thérapeutiques évoluent. Si le médicament est reconnu comme irremplaçable et particulièrement coûteux, son taux de prise en charge par l'AMO sera de 100 %, sinon, il dépendra du résultat de l'évaluation de son SMR : 65 % si le SMR est important, 35 % s'il est modéré et 15 % s'il est faible. Seuls les médicaments dont le SMR est insuffisant ne sont pas inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Le pourcentage de produits concernés annuellement par ce dernier cas de figure est longtemps resté de l'ordre de 5 %. Il a atteint près de 10 % pour la première fois en 2014 et, en 2015, il est proche de 20 %. Ceci traduit peut-être une évolution de la manière d'évaluer le SMR mais surtout des stratégies industrielles plus précoces de mise sur le marché.

Le produit et son remboursement (avec un taux associé) étant autorisés dans une indication spécifique¹⁷, la troisième décision concerne le prix et fait intervenir un nouvel acteur, le Comité économique des produits de santé (CEPS). Il rassemble des représentants de différents ministères (économie, finances, santé), de l'AMO et des organismes d'assurance complémentaire. Dans le respect de l'accord conventionnel (dit accord-cadre) qu'il a signé avec les industries du médicament et des orientations ministérielles qui lui sont données, le CEPS est chargé de négocier les prix des médicaments. À l'issue d'une (longue) période de discussion [21], la négociation aboutit à un accord formalisé dans une convention précisant le niveau de prix et d'autres éléments (remise, volumes, etc.) qui font l'objet de clauses spécifiques. Le CEPS est également en charge de la négociation des baisses de prix ultérieures s'il y a lieu. Dès que la convention de prix est signée, le prix est publié au Journal officiel. Il s'agit cependant d'un prix facial puisque les remises et autres éléments inclus dans les clauses de la convention susceptibles *a priori* de modifier significativement le montant effectivement payé par les régimes d'assurance restent secrets. Les critères à prendre en compte par le CEPS pour négocier les prix sont fixés par la loi. Il s'agit de la valeur ajoutée thérapeutique du produit par rapport aux produits présents sur le marché (l'ASMR, échelle à 5 niveaux évaluée par la CT), des prix des médicaments existants ayant la même visée thérapeutique et des conditions prévisibles d'utilisation, notamment les volumes de vente attendus.

Pour certains produits, le CEPS est également amené à prendre en compte les avis médico-économiques de la CEESP. Un décret d'application de la loi de financement de la sécurité sociale de 2012 précise d'une part que « l'avis (médico-économique) se fonde sur l'analyse

comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées » et d'autre part, que les produits concernés doivent remplir deux conditions : une demande d'ASMR majeure, importante ou modérée par l'entreprise et un impact susceptible d'être significatif sur les dépenses d'assurance santé (en pratique un chiffre d'affaire toutes indications confondues d'au moins 20 millions d'euros). Ce ne sont donc que les produits coûteux et revendiqués comme particulièrement efficaces par l'industriel qui font l'objet d'une évaluation de leur efficacité prenant en compte leur coût et leur efficacité mesurée en termes d'années de vie gagnées (ajustées par leur qualité).

Quelles possibilités d'action pour les autorités publiques françaises ?

Les prix élevés de certains nouveaux médicaments, en oncologie, dans le traitement de l'hépatite C, etc., ont déjà eu et sont susceptibles de continuer à avoir un impact extrêmement significatif sur la dynamique des dépenses financées collectivement en France [22] (→).

(→) Voir le Faits et chiffres de C. Le Galès, m/s n° 1, janvier 2018, page 83

Jusqu'à présent, pour limiter cet impact, les pouvoirs publics se sont appuyés sur les dispositifs réglementaires existants. Des mesures incluses dans les lois de financement de la sécurité sociale, votées chaque année par le parlement, peuvent compléter l'arsenal réglementaire.

Les leviers d'action les plus utilisés jusqu'à présent par le CESP concernent le prix du médicament ou l'ajout de conditions. Ainsi, lorsqu'un industriel s'apprête à mettre sur le marché un nouveau produit pour lequel le CEPS anticipe un prix très élevé, il peut arriver qu'un ou plusieurs autres industriels soient en mesure de rapidement commercialiser des produits concurrents. C'est le cas actuellement des anti-PD-1 (*programmed cell death-1*) en cancérologie. Ce fut le cas pour les antiviraux d'action directe pour l'hépatite C. La mesure la plus évidente est alors d'entrer en négociation sur les prix de ces produits simultanément afin de tirer avantage de leurs situations de concurrence. La négociation ouverte à l'occasion de l'arrivée d'un nouveau produit peut aussi concerner non pas le seul produit nouveau mais, à la demande du CEPS, un ensemble de produits appartenant au même industriel afin de lier le prix du nouveau produit à une augmentation des rabais sur des produits plus anciens voire un nouvel accord

¹⁷ Les médicaments non remboursables ont un prix et des marges de distribution libres.

prix-volume ou un délistage (immédiat ou différé) de certains produits qui les fait sortir du panier de biens remboursés par l'AMO et a donc un effet significatif sur leurs ventes.

À côté de ces pratiques de négociation, les pouvoirs publics ont modifié les critères de négociation du prix à la disposition du CEPS en donnant une place plus importante à l'HTA et, dans la circonstance, en ouvrant la possibilité, sous certaines conditions pour le CEPS, de « sortir du prix européen ». L'accord-cadre en vigueur a apporté des précisions quant au rôle de l'analyse médico-économique lors de la négociation du prix. Il stipule que pour « les médicaments ayant demandé et obtenu une ASMR de niveaux I à III et recueilli un avis médico-économique de la CEESP... le prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens... » [23]. Dans ces cas, qui ne sont pas les plus fréquents [21], l'accord-cadre précise d'une part que : « Ne sont pas considérés comme éligibles (au prix européen) les médicaments pour lesquels une réserve méthodologique majeure... a été émise dans l'avis de la CEESP, sauf si cette réserve est reconnue comme inévitable par la CEESP... » et que, d'autre part, en cas d'application de la garantie de prix (facial) européen, le contrat qui lie l'industriel et le CEPS comprend d'autres clauses pour la négociation desquelles le CEPS peut se servir de l'avis médico-économique¹⁸. Lorsque les conditions de garantie de prix européen ne sont pas réunies, le CEPS peut utiliser les conclusions de l'avis médico-économique aux côtés des autres critères fixés par la loi, pour négocier un niveau de prix facial plus faible et les autres dispositions du contrat.

Le CEPS a également mis en place de nouvelles conditions contractuelles pour circonscrire les conditions de couverture des médicaments dans certaines populations (indications). Ces conditions peuvent être strictement financières (accord prix-volume) ou fondées sur la performance, par exemple un remboursement du coût des traitements par l'industriel à l'AMO lorsque ces traitements n'ont pas été efficaces...

Les négociations entre le CEPS et les industriels étant secrètes, il est impossible de savoir réellement si et comment ses leviers d'action sont utilisés et avec quels effets sur les prix. L'impact de l'introduction sélective des méthodes d'HTA ne peut être publiquement quantifié. Le nombre de contrats financiers ou de performance signés est très faible¹⁹. Il est impossible même en cas de variations fortes du montant des remises comme ce fut le cas en 2014-2015 [22] d'identifier nominativement les produits dont les prix réels sont effectivement très éloignés des prix faciaux. Plus largement, en France comme dans beaucoup de pays, la pratique d'un prix facial empêche tout acheteur de faire du *benchmarking*²⁰ et de tirer avantage de la connaissance du prix obtenu dans un autre pays pour accroître son pouvoir de négociation.

Les négociations sont jugées trop longues par certaines associations de personnes malades²¹ qui, en France, comme dans d'autres pays européens ont un fort pouvoir d'influence. Mais jusqu'à présent, il n'existe pas de produit n'ayant pas été mis sur le marché faute d'accord sur le prix alors que cela commence à être le cas, même temporairement, dans certains pays européens lorsqu'ils considèrent que le prix d'un produit conduirait à un ratio coût-efficacité inacceptable²². En France, si « l'efficacité des produits et leur impact budgétaire soutenable » font partie des orientations ministérielles du CEPS, elles s'ajoutent à d'autres, établies depuis longtemps et partagées par les gouvernements successifs, visant à assurer un accès des patients aux innovations « dans les meilleurs délais » de même que « la compétitivité, la croissance et l'emploi des industries de santé sur le territoire » [24].

D'autres possibilités plus « coercitives » viennent compléter les possibilités d'action du CEPS. Ainsi, la loi prévoit que si les négociations n'aboutissent pas, le CEPS peut fixer unilatéralement le prix. Il ne l'a fait qu'une fois pour des produits génériques. De même, le recours à une mesure de mise sous licence obligatoire ou sous licence d'office²³ prévue par le droit français lorsque « l'intérêt de la santé publique l'exige », lorsque les médicaments brevetés « ne sont mis à la disposition du public qu'en quantité ou qualité insuffisante ou à des prix anormalement élevés » (article L613-16 du code de la propriété intellectuelle) n'a jamais été utilisé jusqu'à présent dans un pays où les pouvoirs publics restent profondément attachés « au principe d'une préférence pour les accords conventionnels » avec les industriels [24].

La mise sur le marché de ces nouvelles molécules aux prix élevés et à l'efficacité incertaine (lorsque l'AMM est conditionnelle) vient, en réalité, fragiliser un système national de régulation qui a évolué de façon incrémentale et s'inscrit dans un long sentier de dépendance.

En France, la première fragilité tient au caractère peu sélectif de ce système d'évaluation en trois étapes. Une fois l'AMM obtenue, un médicament jugé par la CT comme rendant un service médical rendu modéré ou faible est remboursé mais ce niveau de SMR est sanctionné par un taux moins élevé. Ce signal est peut-être compréhensible par le médecin prescripteur mais sans

¹⁸ L'avis est également complété d'une analyse de l'impact budgétaire du produit sur l'AMO si le chiffre d'affaire annuel attendu du produit évalué (toutes indications confondues) est au moins de 50 millions d'euros.

¹⁹ <http://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2017/05/Medicaments%E2%80%89-quel-bilan-pour-les-contrats-de-prix-a-la-performance.aspx>

²⁰ Le benchmarking est un ensemble de procédures de recherches et d'analyses comparatives de la concurrence.

²¹ http://www.liberation.fr/france/2017/12/12/les-hemophiles-francais-attendent-toujours-le-medicament-qui-les-soulagerait_1616120

²² <http://deblock.belgium.be/fr/n%C3%A9gociations-sur-le-prix-d%E2%80%99un-m%C3%A9dicament-contre-la-mucoviscidose-arr%C3%AAt%C3%A9es> <http://deblock.belgium.be/fr/n%C3%A9gociations-sur-le-prix-d%E2%80%99un-m%C3%A9dicament-contre-la-mucoviscidose-arr%C3%AAt%C3%A9es>

²³ Sous ces licences, les autorités publiques peuvent autoriser l'exploitation d'un brevet par une personne tierce sans le consentement du propriétaire.

doute beaucoup plus complexe pour la personne malade et les assurés²⁴ ? Partagent-ils l'intérêt d'un médicament partiellement remboursé alors que, pratiquement toujours, il en existe d'autres mieux remboursés ? Ces interrogations sur la pertinence du processus actuel de décision (du taux) de remboursement sont d'autant plus légitimes que le taux réel de remboursement peut être bien différent du taux « théoriquement » associé au niveau de SMR. En effet, si un médicament concerne une des trente affections de longue durée²⁵, il est remboursé intégralement par l'AMO quel que soit son niveau de SMR. Le refus récent de déremboursement des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer²⁶ dont le SMR avait été jugé insuffisant par la CT, illustre une autre facette de la nécessité de revoir les modalités de ces décisions²⁷. Le critère du SMR est donc au final très peu discriminant. La très grande majorité des produits, pour lesquels un remboursement est demandé, est remboursée par l'AMO. En dépit de son enjeu économique, la décision de remboursement est prise sans appréciation *a priori* de ses conséquences financières. Il est bien difficile alors au CEPS, qui arrive en fin de processus, de ne pas trouver un accord sur le prix d'un produit que le ministère de la santé a, d'une certaine façon, déjà accepté de payer (au moins pour partie).

Une seconde fragilité, que la France partage avec d'autres pays, est la conséquence de l'adoption croissante d'AMM conditionnelles. Cette procédure permet une entrée plus rapide sur le marché mais avec un niveau d'incertitude (très) élevé dont ne peut facilement se saisir une évaluation en termes de SMR sauf à conclure que ce dernier est insuffisant et donc à ne pas rembourser la molécule concernée, ce qui est incohérent avec la volonté politique de réduire les délais d'accès à l'innovation. La conciliation des avantages attendus d'un accès accéléré tant du point de vue des industriels que des personnes malades supposerait que des procédures de surveillance nationales ou internationales efficaces soient mises en place pour chacune des molécules ainsi autorisées, ce qui ne semble pas être le cas [25]. Ceci est d'autant plus préoccupant que l'EMA propose encore d'accélérer l'obtention de l'AMM par une procédure d'autorisation fractionnée (*adaptive licensing/pathways*) délivrée sur la base d'informations très partielles obtenues sur une toute petite population de patients. Cette nouvelle procédure revient à laisser au « post-AMM », c'est à dire à l'utilisation en conditions réelles, la production des éléments de preuve de l'intérêt thérapeutique des nouvelles molécules [26]. Si ces procédures devenaient fréquentes, la spécificité de la dynamique de la consommation pharmaceutique française [22] et les faiblesses de la procédure séquentielle nationale, allant de l'AMM au remboursement et enfin au prix, imposeront une transformation en profondeur et en urgence des conditions d'évaluation et de financement de ce marché pharmaceutique par le régime français de protection sociale.

²⁴ Les patients considèrent généralement qu'un taux plus faible permet surtout à l'AMO de faire des économies.

²⁵ <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php>

²⁶ https://www.sciencesetavenir.fr/politique/medicaments-anti-alzheimer-pour-marisol-touraine-il-n-y-aura-pas-de-deremboursement-dans-l-etat-actuel-des-choses_107722

²⁷ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale

L'absence de réforme exposerait probablement à des risques majeurs d'une part, l'efficacité et la justice du régime de protection sociale et, d'autre part, les personnes dont l'état de santé est vulnérabilisé par la maladie, à qui ces molécules seront prescrites [27].

Conclusion

Mettant fin à une crise de l'innovation dont la réalité est contestée, de nouvelles molécules arrivent aujourd'hui sur le marché. Certaines entraînent une véritable révolution thérapeutique, d'autres ont des bénéfices thérapeutiques qui demandent à tout le moins à être confirmés. Mais toutes ces nouvelles entités ont des prix beaucoup plus élevés que par le passé sans que ceux-ci puissent être justifiés de façon indiscutable. Ces molécules sont certes peu nombreuses mais leurs impacts budgétaires annuels s'expriment fréquemment en centaines de millions d'euros et viennent massivement contrecarrer les effets des politiques de régulation des autres composantes de la dépense pharmaceutique en France [22]. Face à des niveaux de dépenses susceptibles de fragiliser la soutenabilité financière du système de protection sociale, les autorités publiques ont jusqu'à présent privilégié des modalités d'intervention dans la lignée de leurs manières de faire traditionnelles. Il ne peut être exclu que les difficultés rencontrées appellent à une réforme en profondeur du système de régulation des produits pharmaceutiques. Sur ce marché mondial où industriels et acheteurs restent, au final, peu nombreux, d'autres modes de régulation (y compris plus coercitifs tels le recours à la licence d'office, l'achat groupé, etc.) sont envisageables [28] pour mieux répondre aux besoins de santé de la population tout en garantissant l'efficacité et l'équité des dépenses publiques. ♦

SUMMARY

Why are new drugs so expensive?

Putting an end to an innovation crisis, the reality of which is the subject of debate, recent pharmaceutical innovations, the result of a combination of scientific, industrial, financial, political and economic reasons, lead to a diversification of products and to a strong interest of pharmaceutical companies for the so-called "niche" products (targeted therapies, rare diseases, etc.). These new molecules are put on the market at much higher prices than in the past. In the absence of reliable information on the costs borne by manufacturers, and knowing that high levels of margins have been observed, these prices raise legitimate questions. These are also motivated by the lack of relationship between

the price and the therapeutic benefit of these new molecules. In France, faced with levels of expenditure likely to weaken the financial sustainability of the social protection system, the public authorities have so far always favored interventions on prices or the conditions and volume of reimbursement, in accordance with the existing regulation. Other regulations (use of the statutory license, group purchase, etc.) could in the future be used in a growing concern for the efficiency of public expenditure. The difficulties encountered in regulating a deeply transformed industrial sector call for a reform of national evaluation and regulation systems. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Catherine Le Galès est vice-présidente de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la Haute autorité de santé.

RÉFÉRENCES

1. Cour des comptes. L'avenir de l'assurance maladie. Rapport public thématique. Paris, 2017.
2. Cour des comptes. La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer. Rapport sur l'application des lois de Financement de la Sécurité Sociale. Paris, 2017.
3. Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med* 2016 ; 13 : e1002032.
4. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 428-38.
5. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov* 2009 ; 8 : 959-68.
6. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 2012 ; 11 : 191-200.
7. Hall AK, Carlson MR. (2014). The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res* 2014 ; 3 : 1-7.
8. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016 ; 47 : 20-33.
9. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J et al. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy* 2011 ; 100 : 4-17.
10. Light D, Lexchin J. Pharmaceutical R&D. what do we get for all that money? *BMJ* 2012 ; 345 : 22-5.
11. Hill A, Khoo S, Fortunak J et al. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin infect dis* 2014 ; 58 : 928-36.
12. Montalban M, Sakinç ME. Financialization and productive models in the pharmaceutical industry. *Industrial and Corporate Change* 2013 ; 22 : 981-1030.
13. Kinch MS, Haynesworth A, Kinch SL, Hoyer D. An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827-2013. *Drug Discov Today* 2014 ; 19 : 1033-9.
14. Côté A, Keating B. What is wrong with orphan drug policies? *Value in Health* 2012 ; 15 : 1185-91.

15. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the market for anticancer drugs. *J Econ Perspect* 2015 ; 29 : 139-62.
16. Franc C. Le partage de la couverture maladie entre assurances obligatoire et complémentaires - Les défauts d'un système mixte. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 1097-104.
17. Comptes de la santé. Les dépenses de santé en 2015. DREES, Ministère de la Santé, 2016.
18. Danzon PM, Keuffel EL. Regulation of the pharmaceutical-biotechnology industry. In : *Economic regulation and its reform: what have we learned?*. Chicago : University of Chicago Press, 2014 : 407-84.
19. Van Norman GA. Drugs and devices: comparison of European and U.S. approval processes. *JACC Basic Transl Sci* 2016 ; 1 : 399-412.
20. Bensadon AC, Marie E, Morelle A. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Paris, 2011.
21. Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Ministère de la Santé et des Affaires Sociales. Paris, 2015.
22. Le Galès C. Évolution, déterminants et régulation des dépenses de médicaments en France. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 : 83-6.
23. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. Paris, 2015.
24. Lettre d'orientation des ministres. Ministère des Finances et des Comptes publics, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, et Ministère de l'Économie. Paris, 2017.
25. Drug safety: FDA expedited many applications, but data for post-approval oversight need improvement. US Government Accountability Office, 2015.
26. Gibson SG, Lemmens T. Niche markets and evidence assessment in transition: a critical review of proposed drug reforms. *Med Law Rev* 2014 ; 22 : 200-20.
27. Frank C, Himmelstein DU, Woolhandler S, et al. (2014). Era of faster FDA drug approval has also seen increased black-box warnings and market withdrawals. *Health Affairs* 2014 ; 33 : 1453-9.
28. Vandebroecq P, Raeymakers P, Wickert R, et al. Future scenarios about drug development and drug pricing. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2016.
29. Greffion J, Breda T. Façonner la prescription, influencer les médecins. Les effets difficilement saisissables du cœur de métier des grandes entreprises pharmaceutiques. *Revue de la Régulation* 2015 ; 17.
30. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: generating knowledge for action. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e191.
31. Galbraith JK. *The affluent society*. Nova York : New American Library, 1958.
32. ITMO Santé publique. Médecine personnalisée et innovations biomédicales. Enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 (hs2) : 1-44.

TIRÉS À PART
C. Le Galès

Bon de commande

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

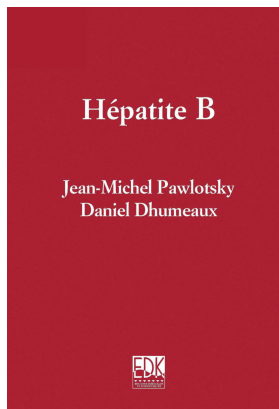
Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | |



ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages