



Le prix de l'innovation thérapeutique

I. Comment le prix d'un médicament innovant est-il évalué et proposé ?

Docteur Éric BASEILHAC, directeur des affaires économiques et internationales, directeur des affaires publiques France du LEEM

Bonjour à tous.

L'accélération du progrès thérapeutique est marquée par l'apparition successive, à une fréquence sans précédent, de médicaments innovants dans les cinq à dix ans à venir.

Voici deux ans, de nouveaux traitements de l'hépatite C ont été mis sur le marché et permettent la guérison des patients. De nouveaux traitements contre le cancer, tels que les immunothérapies, vont transformer une maladie encore mortelle en maladie chronique. Nous devons ces avancées au dynamisme de la recherche dans l'industrie pharmaceutique et les laboratoires publics. Nous aurions tort de dissocier ces deux recherches, qui s'inscrivent dans un continuum et mettant au monde des innovations thérapeutiques.

Pour autant, la presse ne s'est pas uniquement fait écho de ces bonnes nouvelles. Des interpellations se sont surtout exprimées à notre endroit. Nous ne souhaitons pas y être sourds, car elles sont légitimes et nous devons apporter des réponses. D'une part, vous nous interpellez sur la rationalité des prix, qui atteignent parfois plusieurs dizaines de milliers d'euros par patient. D'autre part, votre préoccupation majeure est la soutenabilité des systèmes de solidarité nationale. Pourront-ils financer les médicaments innovants sans porter atteinte à l'accès de tous les patients ?

Le médicament est le fruit d'un parcours de recherche et développement particulièrement long, risqué et coûteux. Il faut quatre ans pour mettre au point une voiture, dix à huit ans pour un Airbus et douze ans pour un médicament entre le premier euro investi et le premier euro gagné. Certes, nous entendons dire que les agences accélèrent la mise sur le marché puisque les innovations thérapeutiques s'accélèrent. Certains produits anticancéreux accèdent au marché en cinq à six ans. Toutefois, il ne faut pas confondre l'accès au marché et le parcours de recherche et développement.

Une fois ces molécules mises sur marché, les essais cliniques et les investissements se poursuivent. Dans ce contexte d'accélération, l'arrivée des médicaments est conditionnée par la réalisation des essais cliniques de phase III et par les essais en vie réelle, encore plus coûteux. Lors des tests cliniques, la probabilité d'atteindre la phase de commercialisation d'un médicament se limite à 7 %. Sur cent médicaments testés, sept médicaments sont commercialisés. A l'issue des essais cliniques de phase III, le taux d'échec pour les traitements anticancéreux s'établit à 50 %.

Enfin, les études sur le coût des parcours de recherche et développement sont hautement critiques. En effet, les différentes éres thérapeutiques sont très hétérogènes. Les dispositifs de recherche et développement contre le VIH et contre le cancer ne sont pas comparables. L'effet de taille des entreprises joue également un rôle. Toutefois, l'ordre de grandeur est estimé à un milliard et demi de dollars en moyenne. Les investissements de l'industrie pharmaceutique dans la recherche et développement sont croissants. Au cours des dix dernières années, mille milliards de dollars ont été investis au plan mondial, contre 900 millions de dollars au cours des cinq prochaines années.



De notre point de vue, il n'est pas possible d'établir le prix du médicament de manière analytique, en faisant référence à la somme des coûts des molécules utilisées. Peut-on établir le prix des médicaments en fonction des coûts de recherche et développement, auxquels s'ajoute le taux de 20 % de marge lié aux salaires des collaborateurs et aux dividendes des actionnaires ? Cette proposition est intéressante, mais elle ne tient pas debout. En effet, il n'est pas possible d'individualiser les coûts de recherche et développement pour chaque médicament. Les investissements d'un laboratoire pharmaceutique portent sur un portefeuille de molécules extrêmement larges. Une seule molécule sera retenue au final. Par ailleurs, ces coûts ne peuvent être individualisés en fonction des pays. L'investissement en recherche et développement revêt une dimension mondiale. La part de la France au sein du marché pharmaceutique s'établit à 3,4 % du marché, mais chaque pays fixe sa propre politique.

En comparaison, qui pourrait croire que la cotisation sociale d'un citoyen servira à financer sa retraite ? Chacun sait qu'elle sert à financer celle des personnes qui sont déjà en retraite. Il en va de même pour l'ensemble des modèles économiques gérés à long terme. Le prix du médicament innovant, négocié avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS, sert à financer la recherche de demain.

Les industriels ont travaillé avec beaucoup d'honnêteté à tenter d'ouvrir d'autres pistes de réflexion. Dans ce débat, chaque partie prenante a raison. Le prix du médicament résulte d'une rencontre et d'une approche transactionnelle. La véritable question consiste à mieux identifier les interlocuteurs ayant légitimement vocation à discuter du prix du médicament. Le vendeur apporte l'innovation. L'acheteur, en France, est le CEPS. Il est temps qu'intervienne dans ce débat un troisième acteur, la société.

La société s'exprime par les médias au sujet du prix des médicaments. Entendons cette voix. Toutefois, il est intéressant de croiser les perspectives de chacun des trois acteurs.

L'industriel souhaite maximiser son bénéfice. Sa contrainte est le niveau de prix en-deçà duquel la transaction serait inacceptable, car il ne lui permettrait plus d'investir dans de nouvelles innovations. Il en va de la pérennité de son modèle économique et de sa capacité à poursuivre le progrès thérapeutique.

Le régulateur concentre ses attentes sur la valeur thérapeutique ajoutée. Il est fondamental que le prix d'un médicament puisse refléter le bénéfice thérapeutique qu'il apporte à l'individu et à la société. La contrainte du payeur est la soutenabilité.

Enfin, la société souhaite l'accès aux médicaments innovants pour l'ensemble des citoyens qui en ont besoin. Celle-ci ne peut pas être la variable d'ajustement du système. Sa contrainte est l'acceptabilité psychologique et sociale d'un prix.

Si vous vous accordez avec cette analyse, renforçons notre réflexion commune. Plutôt que des invectives et des affichages, c'est en examinant ces attentes et ces contraintes croisées que nous parviendrons à trouver la solution.

Le juste prix est le prix qui tiendrait compte de l'ensemble de ces paramètres. Les industriels s'accordent à affirmer que l'accès aux traitements ne saurait être la variable d'ajustement budgétaire du modèle. Les acteurs politiques, pour leur part, doivent faire en sorte que l'organisation de l'offre de soins permette cet accès. Lorsqu'une innovation est proposée, l'hôpital et la ville se réorganisent-ils pour l'accueillir de manière optimale ? Permettent-elles de nouvelles chimiothérapies ? Des progrès extraordinaires sont nécessaires dans l'organisation des soins. Chaque innovation thérapeutique devrait être assortie d'un plan de réforme organisationnelle.

Le prix du médicament doit être corrélé au bénéfice qu'il apporte. Toutefois, ces critères doivent évoluer. Je suis choqué que l'évaluation des traitements anticancéreux soit obnubilée par la survie des patients. Les études sur l'amélioration de leur qualité de vie, produites par les industriels, ne sont pas suffisamment prises en compte dans les bénéfices thérapeutiques. Par



ailleurs, l'indexation du prix du médicament au bénéfice thérapeutique dans la vie des patients constitue une autre piste. Lors du lancement d'un médicament, les résultats obtenus sont rarement équivalents aux perspectives promises dans les études cliniques. Il est donc nécessaire de procéder à des études dans la vie réelle et de réindexer le prix des médicaments en fonction des résultats.

Enfin, le facteur d'acceptabilité sociale du prix doit être pris en compte. Il faut « embarquer » la société dans ce processus de concertation. Cela s'appelle la démocratie sanitaire.

II. Comment le prix d'un médicament innovant est-il fixé ?

Maurice-Pierre PLANEL, vice-président du CEPS

Bonjour à tous.

J'ai pris mes fonctions au 1^{er} janvier. Au cours de ces neuf mois, trois campagnes ont été lancées dans la presse sur le prix des médicaments. La pétition lancée par les Professeurs Jean-Paul Vernant et Dominique Maraninchi a été signée par 110 oncologues. La Ligue contre le Cancer et Médecins du Monde ont également mené une campagne. Dans le contexte du retour de l'innovation, les explications publiques et les échanges doivent se poursuivre.

La fixation du prix des médicaments est un sujet très complexe. L'opacité réelle ou supposée du système suscite des critiques. De fait, les documents publics sur cette question sont rares, à l'exception du *Journal Officiel*. Une partie du travail mené par le CESP se concrétise par les contrats conclus entre l'Etat et les industriels, couverts par le secret industriel et commercial.

Cette question émerge plus vivement avec l'arrivée de nouveaux traitements destinés à la prise en charge du VHC puis du cancer. La problématique des médicaments orphelins n'est pas prise en compte dans ces débats. Or le coût de certains traitements pris en charge par l'Assurance Maladie est très supérieur à 100 000 euros par an et par patient.

Enfin, le prix des produits n'est pas le seul paramètre dans le calcul de la dépense. Il faut également considérer le volume, la prescription et la valeur des médicaments.

Les dépenses de médicaments font l'objet d'un contrôle et celles des médicaments de ville ont baissé. Pour autant, il est indispensable de se préoccuper du coût des médicaments innovants.

Les objectifs de la politique du médicament consistent à assurer la sécurité des produits, évaluer leur utilité et fixer un prix. Trois acteurs jouent un rôle dans cette gouvernance, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, créée au début des années 90, la Haute Autorité de Santé créée en 2004, et le Comité Economique des Produits de Santé créé en 1993.

La Haute Autorité de Santé est chargée de l'évaluation des produits de santé au travers de la Commission de la Transparence et de la COMEDIMS pour les dispositifs médicaux. Deux décisions sont prises sur la base de cette évaluation, le remboursement en fonction du service médical rendu et la fixation du prix, avant tout fondée sur le critère de l'amélioration du service médical rendu. Les dossiers transmis au CEPS ont fait l'objet d'une évaluation par une instance indépendante, scientifique et collégiale, qui a déterminé la valeur thérapeutique du produit. Enfin, la composition de la Commission de la Transparence et de la COMEDIMS a été modifiée pour que les usagers puissent y siéger et que les industriels n'y siègent plus.

Voici vingt-cinq ans, la Direction de l'Administration centrale du ministère de la Santé avait pour mission de fixer le prix des médicaments, soumis au cabinet du ministère. Le CEPS a été créé pour mettre fin à cette situation opaque et rendre la gouvernance du médicament plus visible, selon des critères mieux établis.



Le CEPS comprend dix membres :

- un président et un vice-président représentant l'Etat ;
- quatre représentants de la Sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, le ministère de l'Industrie et la Direction Générale de la Concurrence ;
- trois représentants de l'Assurance Maladie obligatoire ;
- deux représentants de l'UNOCAM.

Le CEPS se réunit chaque semaine pour examiner les dossiers de fixation ou révision des prix déposés par les industriels. Le secrétariat du CEPS comprend quinze personnes. Quelque 5 000 décisions de prix sont rendues chaque année.

Le CEPS n'a pas pour mission d'acheter des médicaments. Ce sont les pharmacies hospitalières qui négocient auprès des laboratoires. Sa seule mission consiste à fixer les prix. Le CEPS n'est pas une instance d'expertise sanitaire. Sa seule marge pour accepter ou refuser l'entrée d'un médicament sur le marché consiste à conclure un accord tarifaire avec les laboratoires et en assurer le suivi. Le mode de droit commun est donc conventionnel. En revanche, le CEPS ne rend aucun avis sur l'utilité thérapeutique d'un produit.

Les critères de fixation du prix ne sont nullement opaques. Ils sont définis par l'article L 16214-4 du Code de la Sécurité sociale, en fonction de l'amélioration du service médical rendu par un produit, elle-même définie par la Haute Autorité de Santé. Les discussions sur les critères de fixation des prix remontent à la création en 1967 de la première Commission de la Transparence, dans le cadre de la réforme Jeanneney. La section médicale et scientifique procédait à l'évaluation scientifique et médicale du produit. La section médicosociale était chargée de déterminer les prix.

Les autres critères de fixation des prix sont l'évaluation médico-économique des produits les plus innovants, le prix des médicaments de même visée thérapeutique et les volumes de vente. Ceux-ci sont fonction des populations cibles, définies par la Haute Autorité de Santé. Ces critères sont rendus publics.

La France a fait le choix politique de maintenir un système de fixation des prix, contrairement au Royaume-Uni où des décisions sont prises au sujet de l'accès aux médicaments. Aux Etats-Unis, les pouvoirs publics ne fixent pas le prix des médicaments. En Allemagne, la régulation porte sur le remboursement et sur les prix. En France, le médicament est le dernier secteur industriel au sein duquel le prix est administré.

Le critère principal de fixation du prix est l'ASMR. Depuis 1999, la valeur thérapeutique d'un médicament est le principal paramètre de fixation du prix.

Le prix des médicaments innovants résulte d'un accord-cadre, c'est-à-dire une convention signée entre l'Etat et les entreprises du médicament, représentées par le LEEM. Cette convention traduit à la fois les orientations législatives fixées par le Code et un certain nombre de paramètres, dont la garantie de prix européens, un dispositif conçu en 2002 et intégré à l'accord-cadre signé en 2003.

S'agissant des médicaments innovants pour lesquels la Haute Autorité de Santé a octroyé une ASMR de I à III, les entreprises peuvent demander au CEPS à bénéficier de la garantie de prix européens. Le prix public se réfère à la moyenne des prix relevés au Royaume-Uni et en Allemagne, où les prix sont libres, et en Italie et en Espagne, où les prix sont administrés. Cette garantie de prix européen concerne uniquement le prix public. Elle n'interdit pas de négocier des remises en fonction des indications, des volumes des produits, de leur impact budgétaire et des pratiques de remise dans les autres pays européens. Ces remises sont intégralement versées à l'Assurance Maladie.



Le prix du médicament n'est pas un objet immobile. Les clauses peuvent prévoir une baisse du prix. En outre, la Haute Autorité de Santé peut être amenée à réviser ses indications. Enfin, un produit concurrent peut être mis sur le marché. Enfin, les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ne sont pas des prix, mais des indemnités fixées par les laboratoires.

Le prix n'est pas le seul mécanisme de régulation de la dépense. Certains mécanismes sont de nature législative. L'Assurance Maladie est compétente pour intégrer des produits au dispositif de mise sous entente préalable afin d'en contrôler la prescription et l'usage. Par ailleurs, les pouvoirs publics fixent chaque année le taux de progression du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique. En cas de dépassement, ils demandent la restitution du chiffre d'affaires généré au-delà du taux. En 2015 et 2016, ce taux de progression a été fixé à - 1 %. Les dépenses en médicaments destinés au traitement de l'hépatite C font l'objet d'un seuil, au-delà duquel le laboratoire doit restituer une partie du chiffre d'affaires réalisé.

III. Les médicaments sont-ils des biens de consommation comme les autres ?

Professeur Axel KAHN, généticien, président du Comité éthique et cancer

Bonjour à tous.

Le Comité éthique et cancer a diligenté une audition au sujet de cette problématique, liée aux deux statuts incontestables et partiellement contradictoires du médicament.

D'une part, il s'agit d'un produit fabriqué par des firmes et intégré au circuit marchand, qui dépend des mécanismes de fixation de la valeur et des prix. Le chiffre d'affaires du médicament au plan mondial s'est établi à mille milliards de dollars en 2016 et devrait atteindre 1 400 milliards de dollars en 2020.

D'autre part, le médicament est un élément essentiel d'un droit de l'Homme, en référence au second alinéa du préambule de la Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé, édictée en 1946. « *La possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain, quelles que soient sa race, sa religion, ses opinions politiques, sa condition économique ou sociale.* » Parfois, le médicament est le moyen d'atteindre cet état.

Toute la difficulté consiste à prendre en compte les deux statuts du médicament.

En tant que marchandise, le médicament est doté d'un prix public, c'est-à-dire la somme d'une valeur et d'une marge bénéficiaire des distributeurs. Depuis Aristote et durant toute la période médiévale, la fixation du prix des marchandises a reposé sur la notion de juste prix, dépendant de la peine prise pour sa fabrication. Au 16^e siècle, l'école des Jésuites de Salamanque propose que la valeur, l'un des éléments de la fixation des prix, ne soit pas la valeur juste, mais la valeur de l'utilité, c'est-à-dire l'appétence qu'a l'acheteur pour un produit et le prix qu'il est prêt à acquitter pour son achat. Aux 17^e et 18^e siècles, le libéralisme revient à la notion de juste prix. La valeur est la masse de travail investi, une conception reprise par Karl Marx. A la fin du 19^e siècle, la conception de l'école des Jésuites fait à nouveau référence. Le prix d'une marchandise pure ne peut dépendre d'autres critères que l'utilité pour un consommateur, telle que son appétence pour obtenir un plaisir.

Selon la grande révolution de la pensée économique de l'école néoclassique du libéralisme, le prix est la valeur de l'utilité marginale, celle d'une fraction supplémentaire d'un bien. Lorsque l'eau est abondante, le prix d'une fraction supplémentaire d'eau est bon marché. Si l'eau devenait très rare, le prix de la fraction supplémentaire d'eau augmenterait fortement.



Cependant, la fixation des prix rencontre la question de la solvabilité des consommateurs. S'ils ne sont pas solvables alors que le bien est particulièrement utile, il est possible de considérer qu'une marchandise exige un acheteur ayant un pouvoir d'achat. Il est également envisageable de baisser les prix en fonction de la solvabilité moyenne des acheteurs.

Cependant, ce mécanisme pose question dans le cas où le bien commercial constitue l'un des éléments d'un droit de l'Homme. Selon le premier alinéa de la Déclaration universelle des Droits de l'Homme, édictée en 1948, « *tous les hommes naissent égaux en dignité et en droit* ». L'accès au médicament, qui permet le meilleur état de santé de l'être humain, est un droit universel.

Comment répondre à la faible solvabilité du consommateur ayant besoin d'un produit ? Longtemps, de nombreux malades atteints du VIH n'ont pu avoir accès aux produits destinés à la lutte contre ce virus. Désormais, cette restriction majeure par rapport à la Déclaration universelle des Droits de l'Homme est mieux prise en compte. Certains pays, notamment le Brésil et l'Inde, ont fabriqué des médicaments hors du circuit marchand et compétitif. Cependant, ils ont dû s'intégrer au circuit mondial de la concurrence. En outre, ce système n'est pas le plus incitatif à l'innovation.

D'autres solutions relèvent de la solidarité ou la charité. Les campagnes de vaccination infantile contre la lèpre organisées par l'OMS en Afrique sont gratuites. Idéalement, la meilleure solution serait l'élévation du niveau économique des pays non solvables.

Enfin, une autre solution est la différenciation des coûts des médicaments en fonction de l'évaluation du niveau de solvabilité des populations.

Les prix imposés aux pays riches peuvent être jugés scandaleux. A l'inverse, il est possible de considérer que les bénéfices liés à ces ventes permettent de réaliser un effort en faveur des pays pauvres. Dans les pays développés, le système de protection sociale institue une convergence entre la notion de marchandise et la notion d'un droit de l'Homme. Ce système peut être privé, mutualiste, fondé sur la Sécurité sociale ou sur l'impôt, comme en Grande-Bretagne. Le consommateur potentiel souscrit une assurance destinée à financer ses frais s'il devenait un consommateur obligé. Cependant, ce système est bouleversé par l'avènement des thérapies ciblées et de la médecine personnalisée, dont les molécules chimiques et l'immunothérapie font partie.

Sur le plan scientifique, cette révolution consiste à développer des médicaments susceptibles de reconnaître des cibles dont la modification est responsable du développement du cancer ainsi que les cellules cancéreuses, qui constituent une cible précise. Si un même type de cancer peut être lié à de nombreux mécanismes physiopathologiques, le traitement d'un cancer peut permettre le traitement de plusieurs cancers.

Sur le plan stratégique, l'industrie pharmaceutique souhaite que les cibles thérapeutiques soient le plus larges possible, ce qui accroît le retour sur investissements. L'autre possibilité consiste à diviser le bénéfice escompté par un petit nombre d'utilisateurs, ce qui a pour corollaire la fixation de prix très élevés par patient.

Actuellement, le développement des essais cliniques est beaucoup plus rapide et moins onéreux. En France, les dépenses de santé sont stables et tendent même à diminuer. Cependant, les molécules nouvelles sont nombreuses et leur coût est très élevé. Comment résoudre cette problématique ? Les solutions proposées sont en grande partie fondées sur une logique éthique.

Certains pays ont adopté la philosophie morale de l'utilitarisme, née en Grande-Bretagne. La valeur morale d'une action est appréciée en fonction de la somme algébrique de ses bienfaits et ses méfaits. Si les bienfaits l'emportent, l'action est moralement légitime. L'évaluation du service médical rendu pour permettre aux malades quatre mois de survie dans de bonnes conditions



peut mener à la fixation d'un prix exorbitant. Les investissements non réalisés dans la prise en compte de ces cas sont compensés par des bienfaits plus nombreux pour d'autres personnes.

La référence principielle est la base de la pensée morale en France. En vertu de cette philosophie, aucun objectif ne peut justifier que le devoir de solidarité envers un individu soit sacrifié.

Deux voies permettent de concilier ces considérations.

D'une part, l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu est une exigence fondamentale. Les dépenses de santé publique atteignant certaines limites, leur utilisation optimale constitue une valeur morale. La réévaluation du service médical rendu est également une notion importante. Certains anticorps monoclonaux contre la microcirculation cancéreuse ne sont pas suffisamment efficaces, ce qui justifie leur réévaluation. Certains groupes de malades peuvent néanmoins exiger le droit d'accès à un produit dont le service médical rendu est insuffisant. Dans ce cas, la règle éthique veut que la sagesse collective l'emporte sur le désir individuel. Les médicaments sont accessibles parce que le système de solidarité de la collectivité parvient à les rendre accessibles.

D'autre part, les pouvoirs publics cherchent à éviter l'effondrement du système de santé et le déremboursement de produits dont l'effet est considéré comme positif. Ceux-ci rappellent que l'immense majorité des cibles a été découverte par la recherche publique. De son côté, l'industrie pharmaceutique, confrontée à l'arrivée des génériques, cherche à proposer de nouveaux produits. Même si l'amélioration est limitée, ils sont couverts par le principe de la protection intellectuelle.

En conclusion, nous appelons de nos vœux à l'application du principe de transparence maximale. Il est indispensable que les représentants des usagers puissent siéger au sein de la Haute Autorité de Santé. Compte tenu de la double nature du médicament, il faut parvenir à un prix soutenable et équitable.