

AVIS135

L'ACCÈS AUX INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES : ENJEUX ÉTHIQUES



COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE
POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

L'ACCÈS AUX INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES : ENJEUX ÉTHIQUES

Avis adopté par l'ensemble des membres du comité plénier présents
le 24 septembre 2020, à l'exception de deux abstentions.
Version révisée du 24 novembre 2020.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	4
PRÉAMBULE	6
INTRODUCTION.....	7
I. ACTUALITÉ D'UNE REFLEXION ÉTHIQUE SUR L'ACCESSIBILITÉ AUX THÉRAPIES INNOVANTES.....	11
1 - La place du médicament au sein du système de santé	11
2 - Évolutions récentes de l'industrie pharmaceutique : une financiarisation débridée.....	12
3 - Le prix exorbitant des médicaments innovants peut-il freiner leur accessibilité aux patients qui en auraient besoin ?	14
II. RECHERCHE D'UN « JUSTE PRIX » ET PRINCIPES À FAIRE VALOIR POUR UNE « NÉGOCIATION ÉQUITABLE ».....	16
1 - Des prix peu justifiés	16
2 - Les écueils pour définir un « juste prix ».....	19
3 - La nécessaire recherche d'une négociation équitable	20
III. COMMENT CONCILIER ACCÈS AUX TRAITEMENTS INNOVANTS POUR TOUS ET FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN TENANT COMPTE DU CONTEXTE INTERNATIONAL DES NÉGOCIATIONS ?.....	25
1 - La fixation du prix des médicaments : une opacité regrettable, malgré une exigence éthique de transparence	25
2 - Répondre aux besoins de santé publique : préserver un accès pour tous à l'innovation thérapeutique	29
3 - La société civile à l'égard de l'industrie pharmaceutique : le risque d'une réelle crise de confiance	32
RECOMMANDATIONS DU CCNE	36
1. Exiger la transparence.....	36
2. Renforcer et/ou élargir les compétences de la puissance publique	36
3. Développer une politique de coopération à l'échelle européenne, voire internationale	37
ANNEXES.....	38
Annexe 1 : Membres du groupe	38
Annexe 2 : Auditions réalisées	38
Annexe 3 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament (Rapport d'information du Sénat, n° 569, 2018).....	41
Annexe 4 : Fixation et régulation des prix des médicaments en France (France stratégie ; 2014)	42

RÉSUMÉ

De nouveaux médicaments, issus de la recherche biomédicale, avec des modèles de construction différents de ceux jusqu'à présent mis en œuvre dans l'industrie pharmaceutique, constituent désormais des innovations thérapeutiques à haute valeur ajoutée. Ces traitements sont très probablement amenés à se développer et leurs indications à s'élargir, par exemple pour de nombreux cancers, pour des maladies rares : ils concerneront donc de plus en plus de patients. Toutefois, les prix exorbitants de ces thérapies innovantes (jusqu'à deux millions d'euros par patient) posent clairement la question de leur accès pour tous les patients qui pourraient en avoir besoin. De plus, les prix très élevés de ces traitements pourraient compromettre l'équilibre financier du système de santé solidaire comme celui qui prévaut en France et conduire à faire des choix et à restreindre l'accès aux soins pour d'autres patients.

Le CCNE s'est autosaisi des questions éthiques soulevées dans ce contexte, en s'interrogeant notamment sur **l'enjeu éthique posé par l'accès pour tous les patients aux thérapies innovantes**. Comment concilier, d'une part, l'accès de ces traitements très coûteux à tous ceux qui le nécessitent et la pérennité du système d'Assurance Maladie et, d'autre part, les intérêts des entreprises pharmaceutiques ? Comment justifier de tels prix et comment pourrait-on définir des prix justes ?

Le modèle économique des entreprises pharmaceutiques a changé depuis une vingtaine d'années, marqué à la fois par une externalisation de la recherche (réalisée en particulier dans des start-ups ensuite rachetées par les grands groupes pharmaceutiques) et une financiarisation du secteur, conduisant à rechercher des profits très élevés pour répondre aux exigences des actionnaires. Les analyses produites par les entreprises pharmaceutiques révèlent aussi que les coûts de production ne représentent en moyenne que moins de 5% du montant total et surtout que les dépenses en recherche et développement sont inférieures à celles affectées au marketing.

La fixation du prix répond à un processus complexe, fruit de négociations opaques et déséquilibrées entre les pouvoirs publics et les entreprises du secteur.

Dans cet avis, le CCNE analyse les principes à faire valoir pour rendre les négociations équitables, avec l'objectif de rechercher un « juste prix », même si les intérêts des parties en présence sont quelque peu divergents. Comment de tels prix peuvent-ils être pratiqués sans justification claire, alors même que les patients sont captifs, car n'ayant la plupart du temps aucune alternative ? Comment aboutir à une éthique de la « juste négociation » ?

Par ailleurs, **la pandémie Covid-19** met en lumière l'actualité d'une réflexion éthique sur l'accès aux innovations thérapeutiques.

Le CCNE a proposé des recommandations visant à rendre possible la conciliation de deux objectifs, l'optimisation de l'accès au meilleur soin pour chacun et l'optimisation de la recherche d'un moindre prix dans le cadre des négociations. Cet objectif se décline selon le triptyque suivant (1) exiger la transparence ; (2) renforcer et/ou élargir les compétences de la puissance publique ; (3) développer une politique de coopération à l'échelle européenne, voire internationale.

(1) L'exigence de transparence est éthique et démocratique avant d'être stratégique sur le plan économique. Cette volonté passe par la mise en place d'un « Ségur du médicament » réunissant toutes les parties prenantes du secteur, y compris des représentants de la société, pour évoquer les modalités de développement d'une politique de transparence fondée sur la définition de règles d'explicité des coûts.

Le plafonnement des dépenses autorisées au titre du lobbying pour les entreprises pharmaceutiques, ainsi que l'encadrement des pratiques des visiteurs médicaux doivent constituer des mesures permettant de limiter les effets d'influence sur les autorisations de mise sur le marché sur le territoire européen, ainsi que sur les pratiques des prescripteurs, encouragés à développer la dimension éthique et pluridisciplinaire dans les processus décisionnels d'allocation des médicaments innovants.

(2) Le second volet des recommandations devrait permettre de **renforcer les instances publiques préparant les négociations** en faisant appel à des chercheurs publics et des personnalités issues du monde universitaire pour la réalisation d'analyses médico-économiques, en développant l'évaluation en vie réelle de l'efficacité des médicaments innovants et coûteux. Il s'agira aussi de consolider les bureaux des brevets afin qu'ils disposent des moyens et des informations nécessaires (dispositions légales et réglementaires) pour évaluer l'effectivité des innovations proposées par les industriels. Enfin, une recommandation concerne la critique du modèle économique actuel, en proposant de créer un « pôle public du médicament » (autonome) pour mettre en place des entités publiques (ou mixtes) de production des médicaments innovants à but non lucratif et rentables, fondées sur la coordination des équipes de recherche.

(3) Le troisième volet, **à l'échelle européenne et internationale**, des recommandations incite à **promouvoir une politique de coopération** pour réfléchir aux enjeux relatifs à la qualification juridique de certains médicaments innovants comme « biens publics mondiaux », pour réfléchir aussi à la possibilité de créer une agence européenne spécialisée dans l'analyse économique des produits de santé, ou d'élargir les compétences de l'EMA et, plus généralement, pour renforcer la souveraineté sanitaire à l'échelle nationale et européenne.

PRÉAMBULE

Dès 2011, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a mis en place une veille sur l'accès aux produits de santé, notamment aux médicaments, se traduisant par une série d'auditions, au sein d'un groupe de travail dédié ou au cours d'une réunion du comité plénier, chaque étape du développement d'un médicament, de la recherche fondamentale initiale à la commercialisation et au suivi après sa mise sur le marché, soulevant de nombreuses questions, y compris de nature éthique.

Cette réflexion du CCNE a été encouragée par une série de sollicitations émanant du directeur général de l'AFSSAPS (devenu ANSM), puis de plusieurs associations, dont la Société française d'hépatologie, Médecins du Monde, le Collectif Hépatites Virales, le Comede, le Groupe interassociatif traitements et recherche thérapeutique, SOS Hépatites Fédération, à l'occasion de la sortie de traitements innovants, efficaces, mais très onéreux. La réflexion du CCNE quant à l'accessibilité des médicaments innovants, s'est ainsi initiée à partir de l'étude du cas Sovaldi® (médicament traitant l'hépatite C).

Un groupe de travail a été mis en place en 2016, avec pour rapporteurs Jean-Pierre Kahane et Jean-Louis Vildé, afin d'aborder les enjeux éthiques de l'accès aux médicaments innovants. Plusieurs auditions furent réalisées, mais la réflexion du groupe de travail s'est vue suspendue à la suite de trois événements successifs : le décès de Jean-Pierre Kahane, le renouvellement partiel des membres du CCNE en septembre 2016, puis en décembre 2017, l'organisation des États généraux de la bioéthique en 2018.

La question de l'accès aux médicaments innovants n'a pas été directement traitée au cours des États généraux de la bioéthique. Toutefois, y a été vivement rappelée l'importance de la place de l'humain au cœur du système de soins et de la médecine du futur, ainsi que du respect de la personne malade, ou plus largement vulnérable. Ces points d'attention appellent à une réelle vigilance et invitent à interroger le rapport de la puissance publique avec l'industrie pharmaceutique, en veillant à la non prédominance exclusive des considérations économiques et d'efficacité dans l'organisation des soins. Par ailleurs, la pandémie Covid-19 met en lumière l'actualité d'une réflexion éthique sur l'accès aux innovations thérapeutiques.

Le groupe de travail, dans une composition modifiée, a été de nouveau mis en place à la fin de l'année 2018, avec Sophie Crozier et Florence Jusot pour rapporteuses (annexe 1). La liste des auditions réalisées depuis 2016 est rappelée en annexe 2.

Cet avis 135 du CCNE est dédié à Jean-Pierre Kahane, qui en fut membre pendant quatre ans et rapporteur du groupe jusqu'à son décès en juin 2017. Au-delà de ses compétences de mathématicien et de ses convictions, il a fait la démonstration au sein du CCNE de ses grandes qualités humaines, de sa créativité, de son écoute, de sa considération pour l'acte médical dans sa dimension relationnelle et de sa jeunesse d'esprit. Son rôle dans le recentrage de la réflexion du groupe de travail sur les questionnements éthiques soulevés par les problèmes d'accessibilité aux médicaments, notamment innovants, a été déterminant.

INTRODUCTION

Le Code de la Santé Publique définit le **médicament**, principalement par sa fonction : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (art L. 5111-1).

Les entreprises du médicament (LEEM) indiquent par ailleurs qu'il s'agit d'un produit industriel soumis à une réglementation stricte concernant sa fabrication et son utilisation, du fait notamment du rapport bénéfices/risques qui le singularise.

Cependant, le médicament comporte certaines particularités qui en font un produit industriel différent des autres. Il s'agit d'un produit qui répond à un besoin de santé essentiel et son accès doit être garanti à tous.

Son effet de bienfaisance a directement pour objet la lutte contre un état pathologique, une maladie, que ce soit à titre curatif ou préventif. Il intervient donc dans l'amélioration de l'état de santé et la préservation de la vie. Ainsi, l'accès aux médicaments essentiels est un élément fondamental du « droit de jouir du meilleur état de santé possible », tel qu'il est consacré par la Constitution de l'OMS¹. En réalité, **il s'agit bien de défendre l'équité de l'accès aux médicaments, et plus généralement aux soins, comme un droit fondamental pour chaque personne.**

La plupart des médicaments d'utilisation courante, souvent anciens, ont un prix peu élevé, d'autant que la majorité d'entre eux sont classés dans le domaine des génériques. En revanche, de **nouveaux médicaments**, pour traiter des maladies graves, notamment sans thérapie efficace, ou pour traiter des affections graves récemment identifiées et dépourvues de traitement, **sont mis sur le marché à des prix très élevés, voire exorbitants** (de dizaines de milliers à deux millions d'euros).

À titre d'exemple, parmi les premiers traitements ayant soulevé une difficulté d'accès à tous, figurent les antiviraux à action directe de l'infection par le virus de l'hépatite C : Solvadi® (Sofosbuvir DC) et Harvoni® (Sofosbuvir DC, Ledipasvir DC). Toutefois ces médicaments d'une grande efficacité (traitements capables d'éradiquer l'infection virale) avec un réel bénéfice pour les malades (guérison possible) ont été, dans un premier temps en France, et du fait de leur prix, rationnés et réservés aux patients atteints de forme sévère pouvant conduire au cancer du foie, en raison du poids financier difficilement soutenable qu'aurait représenté la prise en charge de l'ensemble des patients potentiellement concernés.

¹ « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. 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. » (Préambule de la constitution de l'OMS ; 1946).

Des médicaments innovants² font aussi appel, et le feront de plus en plus, à des secteurs de recherche récents, distincts de la recherche classique de nature chimique ou biochimique, avec des technologies fondées sur l'immunologie, la génomique, ou encore l'informatique et l'intelligence artificielle.

De nouveaux traitements anticancéreux, à base d'anticorps monoclonaux – par exemple, le Keytruda® (Pembrolizumab DC) - augmentant la durée de survie des patients, avec moins d'effets indésirables que les thérapies traditionnelles, sont également proposés par les industriels de la pharmacie. De même, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (bloquant les protéines spécifiques des points de contrôle, permettant ainsi aux cellules immunitaires d'attaquer et de détruire les cellules cancéreuses) ont été récemment mis au point et ont révolutionné la cancérologie.

Enfin, de nouveaux médicaments sont personnalisés, comme certaines thérapies géniques. Il s'agit d'une méthode qui consiste en l'introduction d'acides nucléiques (ADN ou ARN) dans les cellules d'un organisme pour y corriger une anomalie, comme une mutation, à l'origine d'une pathologie³. Dans le traitement du cancer, la thérapie génique peut modifier des cellules immunitaires du patient afin qu'elles détruisent les cellules cancéreuses. Ainsi, les lymphocytes T modifiés en cellules appelées CAR-T ont donné des résultats encourageants dans des cas de leucémies et de lymphomes.

Ces nouveaux médicaments, issus de la recherche biomédicale, constituent des innovations thérapeutiques à haute valeur ajoutée, avec des modèles de construction totalement différents de ceux jusqu'ici mis en oeuvre dans l'industrie pharmaceutique chimique classique. Ces traitements sont très probablement amenés à se développer et leurs indications à s'élargir pour de nombreux cancers et pour des maladies rares, et concerneront donc de plus en plus de patients. Toutefois, **les prix de ces thérapies innovantes posent clairement la question de leur accès pour tous les patients qui pourraient en avoir besoin.** En effet, dans un système de santé solidaire comme celui qui prévaut en France, cela suppose la possibilité pour l'Assurance Maladie de supporter leur coût⁴.

Ainsi, les prix très élevés de certains traitements innovants pourraient compromettre l'équilibre financier des systèmes de soins dans leur fonctionnement actuel et entraver leur accès à l'ensemble des patients qui en auraient besoin. Si l'accès à ces traitements dans les pays les plus fragiles économiquement, les pays du Sud notamment, est déjà très inégal, voire inexistant (en dehors des médicaments génériques contre le VIH et Sida), alors même que le cancer, entre autres, y progresse de façon extrêmement rapide, il se pourrait que les pays du Nord, plus riches, connaissent prochainement des difficultés analogues.

De telles dépenses pour le système de santé pourraient conduire à opérer des choix et à restreindre l'accès aux soins pour d'autres patients. Elles pourraient aussi affecter l'ensemble des contribuables s'ils impliquaient une augmentation des prélèvements

² Voir la note du comité d'éthique de l'INSERM : Repenser l'innovation en santé, vers une approche éthique plurielle (2020), 28 p. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/ethique/comite-ethique-inserm-cei/groupe-reflexion-thematique-comite-ethique>

³ Cela permet par exemple d'apporter un gène normal et fonctionnel (transgène) dans une cellule où le gène présent est altéré, ou encore d'amener de l'ARN capable de réguler ou de bloquer partiellement l'expression d'un gène altéré. Ces acides nucléiques sont introduits dans les cellules du patient par l'intermédiaire d'un vecteur viral ou sont injectés directement dans les cellules sous forme d'ADN nu.

⁴ « Pour les patients un traitement inabordable n'est pas plus efficace qu'un traitement qui n'existe pas » selon Marc-André Gagnon

(https://www.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/PiluledOr2015_Gagnon.pdf).

obligatoires et questionner l'efficacité de la dépense publique. Ce constat est partagé à l'échelle internationale. À titre d'exemple, l'Institut ICER (*Institute for clinical and economic review*) aux États-Unis a mené plusieurs travaux sur la question du coût très élevé des médicaments innovants : si demain, 1% des malades atteints de maladies rares disposait d'une thérapie génique dont le prix serait de 1 million de dollars par personne, l'impact budgétaire correspondant atteindrait le montant actuel du budget américain consacré au médicament⁵.

De nombreuses analyses et réflexions sur ce sujet ont déjà été produites⁶ (rapports parlementaires, avis de sociétés savantes, articles de presse, manifestes d'associations ou d'institutions, appels des professionnels du soin...). Leur multiplication traduit l'inquiétude collective grandissante concernant l'accès pour tous à des thérapeutiques aussi coûteuses, en France et à l'échelle internationale⁷.

⁵ Marsden G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein B, Henshall C. (2017). Gene therapy: understanding the science, assessing the evidence, and paying for value. Boston, Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 48 p.

⁶ Voir notamment :

- Daudigny Y., Deroche C. et Guillotin V. (2018) Rapport d'information n° 569 du Sénat sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé. Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et commission des affaires sociales, 127 p.

- Polton D. (2015). Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf, 168 p.

- Nuffield Council (2013). Expensive life extending-treatments:

<https://www.nuffieldbioethics.org/publications/expensive-life-extending-treatments>. 17 p.

- Institut national du cancer (2017). Le prix des médicaments anticancéreux. Coll. État des lieux et des connaissances, 64 p.

- Rapport de la Cour des comptes sur l'application des lois de finances de la sécurité sociale (2017), 3ème partie (ch. VIII) « La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficacité et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer », 331-395.

- Haute Autorité de Santé (2020). Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, 6 p.

- Médecins sans Frontières (Access Campaign), UFC Que Choisir, La Ligue contre le Cancer, France Assos Santé, Prescrire, Médecins du Monde, UNEM et Aides (2018). Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix. La contribution de la société civile au débat public en France. Livre blanc, 32 p.

⁷ Comité consultatif de Bioéthique de Belgique (2014). Avis n°58 relatif à la problématique du financement de médicaments onéreux, 69 p.

American Cancer Society (2017). The costs of cancer, Atlanta (GA), 28 p. <https://www.acscan.org/policy-resources/costs-cancer>

Le CCNE s'est autosaisi des questions éthiques soulevées par la situation décrite ci-dessus, en s'interrogeant notamment sur l'enjeu éthique posé par l'accès pour tous les patients aux thérapies innovantes. Celui-ci peut se décliner à travers les questions suivantes :

Pourquoi les prix de ces thérapies innovantes sont-ils si élevés ? Comment sont-ils justifiés par les industriels ? Par les coûts de production ? De (r)achats d'entreprises détentrices de brevets ? De recherche-développement ?

Comment concilier l'accès à des traitements innovants répondant à des objectifs de santé publique et le maintien d'incitations financières suffisantes pour l'industrie pharmaceutique, afin de garantir le soutien à l'innovation thérapeutique ?

La politique d'achat par la puissance publique, les procédures et exigences à faire valoir dans la négociation, sont-elles toujours adaptées et compatibles avec la pérennité du système de santé solidaire ?

Finalement, devons-nous choisir qui soigner ?

La réflexion du CCNE poursuit des travaux plus anciens du Comité, dont l'avis 57⁸ : Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs (1998) et l'avis 101⁹ : Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier.

Dans l'avis 57, il était rappelé que « *la santé est le lieu d'application de principes fondamentaux, pour nombre d'entre eux de nature constitutionnelle ou qui ont fortement structuré les lois en vigueur dans ce domaine.*

L'éthique veut que tous ces principes soient respectés. [...] La société ne peut se contenter d'affirmer, en parallèle, la primauté de ces principes d'un côté et la nécessité de maîtriser les coûts de l'autre. Elle doit dire comment ces règles se combinent et ce qu'il en advient au stade de leur application à une situation individuelle. »

⁸ <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis057.pdf>

⁹ <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis101.pdf>

I. ACTUALITÉ D'UNE RÉFLEXION ÉTHIQUE SUR L'ACCESSIBILITÉ AUX THÉRAPIES INNOVANTES

1 - La place du médicament au sein du système de santé

Si tous les médicaments ne nécessitent pas une prescription médicale, beaucoup ne peuvent être délivrés au patient sans ordonnance. Ce triangle patient – médecin (et pharmacien) – industriel est inédit et ne concerne aucun autre secteur industriel. L'accès aux médicaments n'est donc pas marqué par le libre choix pour le patient et la liberté de prescription connaît par ailleurs également des limites fixées par la loi, compte tenu « des données acquises de la science » (art. R 41127-8 du Code de la Santé publique). On trouvera en annexe 3 un schéma décrivant le parcours d'accès du médicament au marché et aux patients explicitant notamment le processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour maladies graves sans traitement approprié (schéma tiré du rapport d'information¹⁰ n° 569 du Sénat).

La volonté de garantir la meilleure santé à tous impose la **mise en place d'un système de santé solidaire** permettant à ceux qui en ont besoin un **accès aux meilleurs soins**, indépendamment de leur capacité à payer. Cette solidarité est organisée en France par l'État et la Sécurité sociale. En effet, le système de l'Assurance Maladie français a été conçu dès sa création pour garantir un accès aux soins équitable, financièrement abordable pour tous ceux qui en ont besoin et éviter que la maladie soit à l'origine d'un appauvrissement des individus ou d'un creusement des inégalités de niveau de vie (voire de l'exclusion discriminatoire de certaines catégories de population dans l'accès aux soins). Ainsi, la Sécurité sociale organise au travers de la déconnexion entre l'utilisation des soins et le financement des soins, une solidarité entre tous, notamment entre groupes de revenus.

La solidarité est encore plus forte pour l'accès aux médicaments délivrés dans le cadre de la prise en charge des pathologies reconnues comme des affections de longue durée (ALD) et aux médicaments délivrés à l'hôpital, pour lesquels aucun ticket modérateur n'est laissé à charge du patient (qui doit toutefois prendre en charge la participation forfaitaire¹¹ depuis 2005)¹². La solidarité collective conditionne ainsi la garantie de l'équité de l'accès aux soins pour tous.

¹⁰ Voir note 5.

¹¹ Forfait journalier hôtelier (à l'hôpital) ou forfait sur la consommation de boîtes de médicaments, d'examen de laboratoire, voire de transports sanitaires.

¹² Pour information, la part du médicament représentait 32,7 milliards d'euros, soit 16,06% des dépenses de l'Assurance Maladie en 2018 (203,5 milliards d'euros). En 2017, 10,7 millions de personnes (soit 17% des assurés) bénéficiaient d'une prise en charge intégrale des frais médicaux exposés au titre d'une ALD. Selon l'INSEE et l'Assurance Maladie : voir

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

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

2 - Évolutions récentes de l'industrie pharmaceutique : une financiarisation débridée

L'industrie pharmaceutique revêt des particularités qui impliquent des difficultés au sein des processus de production. En effet, la mise au point d'un nouveau médicament exige un temps long, pouvant atteindre 10 à 12 ans avant sa mise sur le marché, notamment du fait du cahier des charges portant sur son évaluation à travers des essais cliniques, mais aussi du taux important d'échecs lors des phases de test des candidats médicaments¹³. Les incertitudes sont par ailleurs nombreuses : quelle diffusion ? Quelle efficacité et pour combien de temps ? L'industrie pharmaceutique est une industrie « à risques ».

L'industrie pharmaceutique a subi depuis quelques décennies, et notamment depuis une vingtaine d'années, des mutations profondes (à l'instar d'autres secteurs industriels) qu'illustrent trois termes : concentration, externalisation, financiarisation. Ces mutations découlent ou répondent aux difficultés précédemment citées.

Concentration : L'exploitation des brevets n'est plus à la portée de petites ou moyennes entreprises et conduit à une concentration forte et rapide de la propriété intellectuelle. Entre 1970 et 2018, le nombre d'entreprises a presque diminué de moitié (de 422 à 240).¹⁴

Externalisation : Les grandes entreprises pharmaceutiques développent de moins en moins de recherches propres. Elles misent sur le succès possible de start-ups qu'elles exploitent ou absorbent. Leur recherche est en réalité de plus en plus celle des start-ups qui connaissent les meilleurs résultats et les meilleures chances de développement.

Il s'agit du premier niveau de l'externalisation. Les *Big Pharma* intègrent donc dans le prix de vente des molécules commercialisées, l'investissement consenti pour l'achat des start-ups. Cette réorganisation des compétences se traduit aussi par des rachats successifs d'entreprises¹⁵.

Le second niveau de l'externalisation, en plein essor, est l'appel par contrats à des laboratoires publics, à des équipes ou à des chercheurs à titre personnel, pour mener des recherches intéressantes directement l'industrie. Cette stratégie est soutenue par les EPST et assure d'importants avantages fiscaux pour les industriels.

Cette dynamique d'externalisation dégage deux phases distinctes dans le développement d'un médicament : une phase d'invention pour laquelle l'agilité des start-ups est jugée plus favorable que l'organisation industrielle, puis une phase de production pour laquelle il est nécessaire de faire appel à un savoir-faire industriel et de disposer d'une surface financière importante pour absorber les risques et coûts liés aux phases 2 et 3 de la recherche clinique, puis à la commercialisation. La rupture technologique qui caractérise toutefois les évolutions récentes de la médecine et de la pharmacie (déve-

¹³ Le taux moyen de réussite en phase 3 d'un médicament était de 58% en 2013-2014 (vs. 55% en 2010-2012). Voir: Harrison R. (2016). Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nat Rev Drug Discov* 15, 817-818. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.184>

¹⁴ <https://fr.statista.com/statistiques/501308/evolution-nombre-entreprises-pharmaceutiques-france/>

¹⁵ À titre d'exemple, le géant pharmaceutique Roche a racheté la start-up Flatiron Health, spécialisée en oncologie, pour 1,9 milliards de dollars en 2018. Novartis a racheté AveXis (start-up spécialisée dans le traitement contre l'amyotrophie spinale) pour 8,7 milliards de dollars.

veloppement de médicaments biologiques et de thérapie génique, de l'intelligence artificielle...), ainsi que la création de débouchés de niches (maladies rares, représentant de faibles volumes de production) pourraient cependant modifier l'économie de ces deux phases.

Financiarisation : pour l'acquisition croissante de start-ups et, plus accessoirement, le développement de contrats avec les institutions publiques, les entreprises pharmaceutiques, consolidées en énormes consortiums, deviennent de véritables entreprises financières. Les firmes dominantes mettent en place des stratégies de profit qui répondent aux intérêts de leurs actionnaires et dirigeants, dont la formation est souvent lointaine de la culture médicale et dont les pratiques sont désormais marquées par une logique financière fondée sur la promesse de rémunérations importantes¹⁶ en compensation de leur prise de risque de recherche des plus grands profits.

Ces mutations ont d'évidentes conséquences sur les orientations médicales choisies par les laboratoires pharmaceutiques, associées à de nouveaux « *business models* », privilégiant de se concentrer de plus en plus sur les thérapies géniques et cellulaires¹⁷.

Les mutations de l'industrie pharmaceutique conduisent à plusieurs interrogations. Sont-elles toujours sources d'innovations ou ne conduisent-elles qu'à augmenter les profits de l'industrie pharmaceutique ? Ces profits constituent-ils des incitations nécessaires à l'innovation ? Autrement dit, les coûts très élevés proposés par les industriels sont-ils nécessaires pour financer les coûts de recherche et développement ? Devra-t-on se résoudre prochainement à se poser la question éthique du triage des vies et du rationnement des soins et médicaments, en lieu et place d'une réflexion sur la juste rémunération des actionnaires et des industriels ?

Par ailleurs, l'orientation des recherches vers des thérapeutiques qui pourraient avant tout s'avérer rentables, plutôt que répondant à des besoins majoritaires essentiels¹⁸ de la population (par exemple peu de recherches pour développer de nouveaux antibiotiques) pose une question éthique, car le rôle de l'industrie pharmaceutique devrait se développer en phase avec les besoins de santé publique. Comment concilier une telle injonction avec la réalité industrielle et financière de ces entreprises ?

Enfin, les pénuries de médicaments, de plus en plus fréquentes, mais ne concernant que rarement les médicaments innovants et plus coûteux, posent de réels problèmes d'accès à des traitements parfois indispensables à la santé des personnes. Dans un tel contexte, **il apparaît nécessaire de renforcer rapidement un système de régulation permettant la préservation conjointe des intérêts publics et industriels.**

¹⁶ Les dividendes reversés par les industries pharmaceutiques sont supérieurs à ceux des industries du luxe, selon plusieurs personnalités auditionnées.

¹⁷ <https://www.google.fr/amp/s/www.lesechos.fr/amp/1151285>

¹⁸ La recherche sur les médicaments destinés aux maladies orphelines est bien entendu nécessaire, mais engendre des innovations de niche.

3 - Le prix exorbitant des médicaments innovants peut-il freiner leur accessibilité aux patients qui en auraient besoin ?

Les prix actuels des thérapies innovantes amènent à interroger la capacité à payer du système d'Assurance Maladie. À titre d'exemple, le traitement par thérapie génique de l'amyotrophie spinale (Zolgensma®) s'élève à 1,8 millions d'euros par an et par patient ; les nouveaux traitements par antiviraux à action directe de l'infection par le virus de l'hépatite C (Solvadi® et Harvoni®) sont proposés en 2020 à des prix s'élevant respectivement à près de 25 000 euros et 37 000 euros, la cure de 12 semaines ; le traitement de la mucoviscidose (Trikafta®) est proposé à environ 270 000 euros par an et par patient, ce qui mobiliserait un peu plus de 5% des dépenses annuelles de médicaments en France ; les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (immunothérapie spécifique de certains cancers) présentent, quant à eux, un coût de l'ordre de 75 000 euros par an et par patient, ce qui, compte tenu du nombre potentiel des personnes à traiter (382 000 nouveaux cas en 2018, selon l'Inca), correspondrait à un poids budgétaire considérable.

Dans un article publié le 25 novembre 2019 dans la revue scientifique *Nature Medicine*, Alain Fischer, Mathias Dewatripont et Michel Goldman alertent sur l'inquiétante augmentation des prix des médicaments innovants, en particulier des thérapies géniques¹⁹. Selon Alain Fischer, ces thérapies constituent « des avancées majeures », mais vont s'accompagner de difficultés d'accès pour les patients et d'un désintérêt des laboratoires pour le développement de médicaments moins rentables. Il indique également qu'un point de déséquilibre entre la juste rémunération des entreprises et la défense de l'intérêt public a été atteint (audition du 15 juin 2020)²⁰.

L'évolution attendue des dépenses consacrées aux médicaments innovants, dans un contexte d'augmentation générale des besoins de soins avec le vieillissement de la population et la prévalence accrue de l'obésité, du diabète ou de l'hypertension, pose nécessairement la question de l'évolution de l'ensemble des dépenses de santé. L'impossibilité d'augmenter massivement les prélèvements obligatoires dans le cadre européen, ainsi que le nécessaire maintien d'autres dépenses publiques essentielles, comme pour l'éducation, la sécurité ou la préservation de l'environnement, appellent à une vigilance accrue quant aux dépenses de santé²¹ prises en charge par les caisses d'Assurance Maladie, en particulier envers le prix des médicaments innovants.

Les niveaux de prix très élevés invitent aussi à réfléchir à la valeur de la vie et de la santé - une réflexion que la France n'a pas l'habitude de conduire, contrairement à la Grande-Bretagne, la Suède ou les Pays-Bas, qui peuvent refuser ou cesser de rembour-

¹⁹ Voir également l'article de Fischer A., Dewatripont M. et Goldman M. (2020). L'innovation thérapeutique, à quel prix ? *Med. Sci.*, 36, 389-393.

²⁰ Voir également : Zafar S.Y., Peppercorn J.M., Schrag D., Taylor D.H., Goetzinger A.M., Zhong X., et al. (2013) The financial toxicity of cancer treatment: a pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *Oncologist*. 18, 381-390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442307>

Comité Ethique et Cancer (2017). Avis n°33 : Le prix du médicament doit-il obéir à la loi du marché et peut-il être fixé en fonction du service rendu ? 20 p.

²¹ Plus précisément, la proportion des dépenses de santé prises en charge par les caisses d'Assurance Maladie rapportée à la création de richesse.

ser un médicament dont le coût est jugé trop élevé par rapport aux bénéfices thérapeutiques obtenus - , ainsi qu'à la **question du « juste prix » et de sa justification** : prise de risque ; disposition à payer de l'acheteur ; meilleur service médical ; coûts de production.

L'actualité d'une réflexion éthique sur l'accès aux thérapies innovantes et, plus largement, sur **les limites du système de santé**, s'agissant de faire face à des besoins nouveaux, a été mise en évidence à **l'occasion de la pandémie Covid-19**. L'insuffisance des ressources, au regard de besoins nouveaux en santé, a placé sous tension le système sanitaire, ce qui a amené à décider dans l'urgence des actions de réorganisation des soins, jusqu'à devoir faire des choix dans l'allocation des ressources²².

²² Voir notamment les avis du CCNE publiés pendant l'épidémie Covid-19, notamment :
https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/reponse_ccne_-_covid-19_def.pdf
https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne_-_reponse_a_la_saisine_cs_enjeux_ethiques_lors_du_de-confinement_-_20_mai_2020.pdf

II. RECHERCHE D'UN « JUSTE PRIX » ET PRINCIPES À FAIRE VALOIR POUR UNE « NÉGOCIATION ÉQUITABLE »

Le prix d'un médicament est avant tout un prix de coordination qui permet d'aboutir à un échange entre les offreurs et les demandeurs. Un « juste prix » devrait être le résultat d'un échange mutuellement avantageux pour les différentes parties. **La recherche d'un « juste prix » s'inscrit dans une négociation entre des acteurs privés et publics dont les intérêts sont en partie divergents.** L'industriel est un acteur privé à but lucratif, dont l'objectif premier est de réaliser des profits pour rémunérer des actionnaires et rester dynamique dans sa stratégie d'innovation pour être soutenu par les marchés financiers. L'objectif des pouvoirs publics est avant tout de répondre à un objectif de santé publique qui consiste à vouloir préserver la santé de l'ensemble de la population dans la limite d'une enveloppe financière fixée. La puissance publique cherche ainsi à obtenir l'innovation proposée pour les patients atteints par les pathologies ciblées par celle-ci, sous réserve qu'elle soit jugée efficace, tout en préservant sa capacité à couvrir l'ensemble des besoins en soins des autres patients. Les institutions publiques doivent aussi prendre leur décision d'achat de médicaments sous contrainte budgétaire²³.

1 - Des prix peu justifiés

Le pouvoir de monopole des industriels, la réalisation de bénéfices très importants, et l'infinie disposition à payer des acheteurs

Les accords ADPIC (Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) signés à l'Organisation mondiale du commerce (OMC, 1994) ont renforcé et étendu le système de protection de la propriété intellectuelle qui touche au commerce et conféré aux firmes pharmaceutiques une situation de monopole (parfois d'oligopole) maximisateur de profit dans la mesure où chaque nouvelle molécule bénéficie d'un brevet d'une durée de vingt ans pouvant être prolongée par un certificat complémentaire de protection d'une durée maximale de cinq ans²⁴.

Ces brevets permettent aux firmes pharmaceutiques d'obtenir un pouvoir de négociation supérieur et de dégager des rentes plus élevées qu'elles ne les auraient obtenues sur un marché concurrentiel. Ce n'est qu'au terme de cette période de vingt-cinq ans que le médicament peut être décliné sous forme de générique.

La puissance publique, quant à elle, subit ce rapport de force déséquilibré, d'autant plus que sa disposition à payer est sans limite *a priori*. L'impériosité de répondre aux besoins de soins non couverts et la très grande difficulté politique et morale de refuser

²³ L'enveloppe budgétaire du médicament étant fixe et définie dans le cadre de l'Objectif National de Dépenses Assurance Maladie (ONDAM) qui encadre l'évolution de l'ensemble des dépenses d'Assurance Maladie en matière de soins de ville, de médicaments et de soins hospitaliers - créé par les Ordonnances de 1996 - et qui est fixé chaque année par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS).

²⁴ Note du Trésor Eco (2017). Quelle politique pour poursuivre la diffusion des médicaments génériques, Direction générale du Trésor, 12 p. <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/3a8c1afa-4874-456b-9fb5-d26001b7ac8d/files/dd93dd2e-2398-438a-a537-253f141ea843>

une innovation en raison de son prix, réduisent considérablement son pouvoir de négociation.

Cette situation permet ainsi aux industriels du médicament d'obtenir **des niveaux de profit extrêmement élevés**, supérieurs, à titre d'exemple, à ceux des industries pétrolières ou du luxe, selon plusieurs personnalités auditionnées.

Dans une étude produite par le Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences²⁵, les économistes font le constat d'une absence de correspondance entre les prix des médicaments et les coûts associés à la recherche, au développement, à la production et à la commercialisation²⁶. Ceux-ci ne découleraient que des seules « dispositions à payer » de la société et de ce que le marché peut « absorber ». Le prix négocié ne l'est jamais sur la base du prix de revient. Ainsi, certains prix sont fixés sans considération pour l'intérêt public²⁷. *A contrario*, en 2017, les dix entreprises les plus importantes, en termes de chiffres d'affaires, de l'industrie pharmaceutique ont distribué 60,77 milliards d'euros à leurs actionnaires²⁸. Un article des « *Pharma papers* » (volet 4)²⁹ révèle que les laboratoires pharmaceutiques auraient réalisé depuis 1999 plus de 1000 milliards d'euros de bénéfices, dont 90% directement redistribués aux actionnaires. Le chiffre d'affaires a été multiplié par six depuis les années 1990 et les actifs et dividendes ont été multipliés par douze.

Si, les industriels pharmaceutiques cherchent à orienter la recherche sur les cibles thérapeutiques en fonction des secteurs les plus rentables sur le plan financier (maladies rares, thérapies individualisées ou innovations dites « de niche »), c'est notamment parce que ces secteurs-cibles sont relativement préservés du risque de contentieux en cas d'effets indésirables inattendus, les patients concernés étant beaucoup moins nombreux et moins visibles dans l'espace public. Par ailleurs, ces secteurs-cibles engendrent des coûts de développement importants qui seraient parfois pris en charge par les start-ups avant leur rachat.

²⁵ Trouiller P. (2018) L'économie morale de la disponibilité des innovations thérapeutiques pour les maladies négligées », *Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences*, 29, 53-67.

²⁶ Voir également :

Prasad V. De Jesus K., Mailankody S. (2017). The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions.

<https://go.gale.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA491968921&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=17594774&p=AONE&sw=w> in *Nature Rev. Clinical Oncology*, 14.

Sinha M.S., Curfman G.D., Carrier M.A. (2018). Antitrust, Market Exclusivity, and Transparency in the Pharmaceutical Industry. *JAMA*, 319, 2271-2272.

²⁷ À titre d'exemple, le prix d'un produit utilisé contre la toxoplasmose et synthétisé dans les années 1950 par un procédé chimique peu coûteux, a augmenté de 5000% en l'espace d'un jour suivant le rachat de brevet de la molécule utilisée : la pyriméthamine, dans son indication initiale, comme dans des indications parasitaires nouvelles. Par ailleurs, le prix fixé par les fabricants n'est pas le seul déterminant du coût final pour le consommateur. Les taxes, les marges des grossistes et de détaillants de pharmacie, les coûts d'entreposage et de transport peuvent conduire à des prix fabricants majorés du simple ou double. Voir : https://www.lemonde.fr/economie/article/2015/09/22/le-prix-d-un-medicament-contre-la-toxoplasmose-a-bondi-de-5-400-en-un-jour_4767396_3234.html

²⁸ <https://pharmanalyses.fr/2017-une-excellente-annee-pour-les-big-pharma-et-leurs-actionnaires/>

²⁹ « Pharma Papers », volet 4 : comment les labos sont devenus des monstres financiers 17 Janvier 2019 : <https://multinationales.org/Pharma-Papers-volet-4-comment-les-labos-sont-devenus-des-monstres-financiers>

L'utilisation par l'industrie pharmaceutique des résultats issus de la recherche publique et universitaire

Les prix des médicaments innovants sont élevés, alors même que les industriels utilisent, pour la production de certains traitements, les résultats issus de la recherche publique et financés pour l'essentiel par des fonds publics, à laquelle ils ne participent que de manière marginale. Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique ne rembourse pas l'effort de recherche-développement consenti dans ce domaine par l'État. Une partie de cette recherche académique est en effet centrale dans la découverte de molécules qui deviennent par la suite des médicaments innovants. D'après les Comptes de la Santé³⁰, 4,66 milliards d'euros de dépenses publiques ont été consacrés à la recherche en santé en 2017 dont 2,64 milliards d'euros dans les universités et hôpitaux universitaires et 2,02 milliards d'euros de budget civil de recherche et développement (organismes tels que l'Inserm, le CNRS, l'Institut Pasteur, l'Institut Curie, Gustave Roussy, etc.).

Le financeur public ne capitaliserait-il que trop peu sur ses découvertes ? La Ligue contre le cancer interroge dans le Livre Blanc inter-associatif³¹ : « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix » : « *selon Novartis, l'entreprise aurait dépensé plus d'un milliard de dollars pour amener le Kymriah® sur le marché, mais qu'en est-il des investissements en recherche publique ? Selon l'association Patients for affordable drugs, l'Institut Américain pour la Santé (National Institute of Health), à lui seul, aurait investi plus de 200 millions de dollars dans le développement de cette nouvelle technologie de santé. Ce financement public assumé par les citoyens est-il pris en compte dans le coût de la recherche, et dans la définition de prix ? Les médicaments ne seraient-ils pas payés deux fois, par le soutien à la recherche d'abord, et lorsqu'ils sont sur le marché et prescrits aux personnes malades ensuite ?* »³²

Enfin, si les résultats de la recherche publique sont le fruit de dépenses publiques, certaines innovations peuvent avoir été mises à jour grâce à l'argent caritatif. À titre d'exemple, le développement de la *Bédaquiline* de Janssen a été financé à hauteur de 60% par de l'argent caritatif. Le traitement est pourtant commercialisé à des prix très prohibitifs pour les pays qui en ont besoin. Le *Zolgensma®* a, quant à lui, été commercialisé à 2 millions d'euros par injection, après avoir été développé grâce aux recherches et contributions financières de l'Inserm et du Téléthon (argent public et caritatif).

³⁰ DREES, Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé, coll. « Panoramas de la DREES Santé », 2018.

³¹ Voir référence 5

³² Le Président des États-Unis a soulevé lui-même ce problème en novembre 2019. Son administration poursuit en justice Gilead Sciences pour la vente de médicaments anti-VIH (Truvada® et Descovy®, dans le cadre de la PrEP, stratégie dite « prophylaxie pré-exposition ») pouvant coûter jusqu'à 20 000 dollars/an/patient, en lui reprochant de réaliser des bénéfices en milliards de dollars grâce à la recherche médicale financée par les contribuables, sans néanmoins les rembourser. Voir: Victor D (2019). Trump administration sues Gilead, Maker of HIV-Prevention drugs.

<https://www.nytimes.com/2019/11/07/business/gilead-truvada-hiv-lawsuit.html>

Des coûts de recherche-développement pas toujours corrélés à la réalité du service médical rendu

Si les prix des médicaments ne sont pas parfaitement corrélés avec les coûts de recherche-développement, ils ne le sont pas non plus toujours avec la qualité du service médical rendu³³. En effet, dans la plupart des pays industrialisés au cours de ces dix dernières années, la proportion de médicaments à valeur ajoutée importante, à savoir les produits considérés comme un progrès thérapeutique majeur (le niveau I de l'échelle française de l'amélioration du service médical rendu, ASMR) est inférieure à 5%, tandis que celle des produits de valeur ajoutée nulle (niveau V de l'ASMR) tend vers 40%³⁴. Quand il y a des bénéfices thérapeutiques, ils sont bien souvent limités : entre 2002 et 2014, les 71 anticancéreux mis sur le marché pour les tumeurs solides ont augmenté la médiane de survie d'environ 2 mois seulement³⁵. Néanmoins, quelle qu'en soit la valeur absolue, les industriels prétendent que les coûts de recherche-développement auraient plus que doublé durant ces mêmes périodes³⁶.

2 - Les écueils pour définir un « juste prix »

Les prix de certaines innovations thérapeutiques peuvent sembler injustes en plus de les rendre potentiellement inaccessibles. Sur ce dernier point, moins de 10% des entreprises pharmaceutiques prennent en compte des critères d'accessibilité pour les médicaments qu'elles commercialisent³⁷.

Toutefois, il apparaît illusoire de vouloir définir un « juste prix » de façon « déontologique » ou « essentialiste »^{38,39}.

L'innovation est en partie protégée par le secret industriel et les coûts afférents à sa production et commercialisation sont difficilement observables comme dans le cas de toute production industrielle.

Surtout, la réalité du marché pharmaceutique répond à une série d'intérêts privés qui ne s'inscrivent pas dans un raisonnement d'ordre moraliste, intérêts qui font partie intégrante par ailleurs de ce qui encourage l'innovation pharmacologique.

Une définition plus « contractualiste » pourrait permettre d'envisager le « juste prix » comme résultant d'un processus de fixation équitable et faisant peser sur les consommateurs une charge, elle-même équitable.

³³ Lavaud S. (2019). Nouveaux médicaments : apportent-ils vraiment un bénéfice ?. Medscape. 01/08/2019. <https://francais.medscape.com/voirarticle/3605137>

³⁴ Haute Autorité de santé (2015) Rapport d'activité 2015, <https://www.has-sante.fr>

³⁵ <https://www.prescrire.org/fr/3/31/49931/0/PositionDetails.aspx>

³⁶ Schüller P, Buckley B. Re-Engineering Clinical Trials - Best practices for streamlining the development process Elsevier, 2015, XiX-Xxi.

³⁷ Access to medicine index (2016). Access to medicine Foundation, 192 p. The Netherlands.

³⁸ À titre d'exemple, une équipe de chercheurs d'Oxford s'est penchée sur la question du coût de production du sofosbuvir et a estimé que le coût du Sovaldi® s'élève à 74 euros pour trois de traitement, soit 756 fois plus faible que le prix demandé par le laboratoire. Voir : Hill A., Khoo S., Fortunak J., Simmons B., Ford N. (2014) Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. *Clinical Infectious Diseases*, 58, 928-936, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu012>

³⁹ Le Pen C. (2018) Existe-t-il un « juste prix » du médicament ? *Revue française des affaires sociales*, 3-2018, 15-25.

Depuis cette perspective, le « juste prix » ne se situe plus dans la qualité des acteurs, ni dans les propriétés du bien, mais dans les caractéristiques de la procédure. Il devrait être le résultat d'une négociation équilibrée.

Cette asymétrie du rapport de force entre État et industrie pharmaceutique qui rend impossible ou abîme le caractère équilibré des négociations pose des questions éthiques majeures.

Comment de tels prix peuvent-ils être pratiqués sans justification claire, alors même que les patients sont captifs car n'ayant la plupart du temps aucune alternative ? Pourquoi est-il si difficile d'obtenir un « juste prix » ? Comment aboutir à une éthique de la « juste négociation » ?

3 - La nécessaire recherche d'une négociation équitable

Cette recherche et cette exigence d'une négociation équitable relèvent, non d'une posture « anti-libérale » qui nierait la liberté du commerce et de l'industrie, mais de la volonté de préserver un bien public, la santé, qui est pour chaque personne une « ressource de liberté ».

L'enjeu est de préserver la liberté des industries pharmaceutiques et le meilleur accès à leurs innovations dont la puissance publique est le seul acheteur. **Il s'agit de créer les conditions d'équité** nécessaires à une négociation équitable entre État et industriels, afin que celle-ci soit susceptible de déboucher sur des prix qui assurent le financement de l'innovation, mais surtout permettent de satisfaire des besoins clairs en santé publique.

Historiquement, l'alliance entre l'État et l'industrie pharmaceutique s'est fondée sur le vœu commun d'une collaboration efficace, reconnaissant les intérêts industriels sans transiger sur l'impératif de recherche du bien commun et de réponse aux besoins de la santé publique.

Lorsque la guerre de 1914-1918 démarre, de nombreux produits manquent, car la France, pour les médicaments, dépendait beaucoup de l'Allemagne. Elle n'a pas mis en place une industrie chimique puissante capable de mettre au point, de produire et de commercialiser les substances actives nécessaires à la médecine moderne.

Si la prise de conscience est réelle au début de la première guerre mondiale, il faudra toutefois attendre la loi de 1941 pour que le contexte législatif soit profondément modifié et que l'industrie pharmaceutique prenne toute sa place dans la pharmacie moderne⁴⁰. Enfin, l'impact des assurances sociales est venu progressivement renforcer la croissance du médicament. À la fin des années 1930, alors que près de 6 millions de salariés étaient assurés, 11 000 spécialités furent reconnues par l'Assurance Maladie.

L'État a peu à peu reconnu le rôle essentiel joué par les industriels de la pharmacie et s'est finalement déchargé de la mission de production de médicaments sur les sociétés privées plus à même de répondre aux besoins de santé publique.

La conciliation entre les deux projets de libéralisme économique et de respect des principes de l'État-providence a donc toujours été désirée et sa mise en pratique s'est avérée possible. Elle est cependant fragilisée aujourd'hui.

En effet, l'évolution actuelle de l'ensemble des dépenses d'Assurance Maladie en matière de soins de ville, de médicaments et de soins hospitaliers (encadrée par l'ONDAM),

⁴⁰ L'Académie de médecine avait d'ailleurs, en 1933, rendu un avis dans lequel elle soulignait l'urgence de donner un statut juridique à l'industrie pharmaceutique. Voir : Bonnemain H. et Bonnemain B. (2002) Les relations entre l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics en France au cours des deux derniers siècles : de la liberté à la liberté surveillée. *Revue d'histoire de la pharmacie*, n° 334, 239-256. <https://doi.org/10.3406/pharm.2002.5360>

fait craindre que le coût d'accès à l'innovation n'oblige à réduire la prise en charge d'autres soins par la Sécurité sociale, remettant ainsi en cause les principes d'universalité et de solidarité sur lesquels elle repose.

Jusqu'à présent, l'accès aux traitements innovants n'a pas contrarié l'accès aux autres médicaments, en raison de la montée en charge des génériques permise par l'entrée dans le domaine public de « *blockbusters* » (c'est-à-dire de médicaments très largement utilisés et du déremboursement de nombreux médicaments jugés peu efficaces). Le budget contraint de l'Assurance Maladie justifie malgré tout que soient mis en place des critères pour sélectionner les traitements, y compris contre les maladies rares, devant profiter à l'ensemble de la population. Il ne s'agit pas de critères à utiliser par les praticiens au cas par cas pour traiter leurs patients, mais bien de **critères qui doivent valoir pour l'ensemble des patients concernés**.

La question étant de faire des arbitrages entre différents traitements, ces critères sont comparatifs : il s'agit de juger des bénéfices apportés par un nouveau traitement par rapport au traitement usuel de référence.

Une condition préalable à toute négociation sur le prix d'une innovation est celle de son efficacité. Il s'agit de ne retenir que les traitements ayant démontré une efficacité supérieure par rapport au traitement de référence. Le remboursement des médicaments est ainsi conditionné à son niveau d'ASMR, c'est-à-dire au progrès apporté en termes de service médical rendu, critère visant à mesurer non seulement l'efficacité thérapeutique, les effets secondaires, mais prenant aussi en compte l'existence de thérapeutique alternative, la gravité de la pathologie concernée, ainsi que l'intérêt de santé publique.

Cette condition justifie que **l'accessibilité des innovations thérapeutiques à tous**, indépendamment de leur coût, soit **une exigence éthique**. Elle rend donc légitime pour chaque patient de s'attendre à bénéficier du meilleur traitement. Elle explique aussi qu'une prise en charge publique ne soit envisageable que pour de nouveaux traitements apportant de réels bénéfices, que ce soit en termes de survie ou de qualité de vie.

C'est le critère qui guide jusqu'à présent l'attitude en France, qui choisit d'inclure un nouveau traitement innovant dans son panier de biens remboursés dès lors que celui-ci a une ASMR majeure ou importante, même si son coût est élevé, voire très élevé. C'est en particulier le cas en l'absence de stratégie thérapeutique alternative, l'absence de traitement nécessaire étant considérée comme une perte de chance. Le prix est alors négocié après la décision de remboursement.

Un critère souvent avancé pour juger des traitements à prendre en charge pour l'ensemble de la population est celui de l'efficience. Celui-ci se réfère à un équilibre entre les bénéfices apportés par rapport à la stratégie de référence et les coûts. En outre, ce calcul entre les bénéfices et les coûts se fait, non pas à l'échelle du patient, mais de la collectivité. Une telle démarche, dans ce dernier cas, supposerait qu'il soit possible d'agrèger les besoins de traitement de tous les patients (après les avoir rendus plus ou moins commensurables) et de définir la meilleure répartition entre ces besoins, en ne dépassant pas un coût d'ensemble donné.

À l'échelle du patient, les bénéfices sont calculés en prenant en compte les gains de survie et de qualité de vie. L'unité de mesure des bénéfices la plus souvent utilisée est le QALY, « *Quality adjusted life year* », ou année de vie ajustée par la qualité de vie. Les coûts sont calculés en prenant en compte non seulement le prix du médicament inno-

vant, mais aussi les dépenses ultérieures de santé épargnées grâce aux bénéfices thérapeutiques du traitement et les indemnités journalières et pertes de productivité évitées si le traitement permet de réduire des éloignements ou exclusions du marché du travail⁴¹.

En dépit d'une volonté de respecter un droit au traitement efficace, ce critère exige que le bénéfice attendu en moyenne pour les patients concernés par le nouveau traitement soit jugé suffisant par rapport au sacrifice demandé à la collectivité.

Ce critère d'efficience est largement utilisé dans les systèmes nationaux de santé, de tradition beveridgienne⁴², comme au Royaume-Uni, en Suède ou aux Pays-Bas où le niveau du rapport coût/efficacité conditionne la décision de prise en charge par le système public et donc de mise sur le marché.

Au Royaume-Uni par exemple, le *National Institute for Health and Care Excellence* recommande de ne pas prendre en charge les traitements ayant un coût additionnel supérieur à 20 000 ou 30 000 £⁴³ par année de vie ajustée de la qualité de vie additionnelle, des exceptions étant toutefois faites notamment pour le traitement des cancers, des maladies rares ou en pédiatrie⁴⁴. Si l'utilisation d'une telle valeur-seuil pour les décisions de prise en charge peut paraître sacrificielle, elle a la vertu de poser une limite d'acceptabilité des prix aux industriels qui tendent à s'aligner sur celle-ci lorsqu'ils proposent des traitements innovants.

En revanche, la France reste très attachée au droit qu'aurait le patient au meilleur traitement qui pourrait améliorer sa durée de vie. Toutefois, la Commission économique et de santé publique (CEEPS) de la Haute autorité de santé (HAS) donne son avis sur l'efficience des nouveaux traitements, avant que le prix facial⁴⁵ ne soit fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS), même si cet avis compte assez peu dans la négociation aujourd'hui, selon les personnalités auditionnées.

Le rapport Polton⁴⁶ propose, entre autres, la mise en place de dispositifs de remboursement temporaire selon certains critères et l'introduction, dans les critères de fixation de prix, d'éléments d'évaluation médico-économique.

En dehors de la négociation de prix, ce critère d'efficience a déjà été utilisé en France pour choisir les patients auxquels donner l'accès le plus rapide à un médicament innovant, lorsque sa disponibilité n'était pas suffisante pour traiter immédiatement l'ensemble de patients qui auraient pu en relever. Les médicaments extrêmement innovants que furent en 1945 la streptomycine vis-à-vis de la tuberculose et, en janvier 1996, les inhibiteurs de protéase vis-à-vis de l'infection VIH, ont ainsi été utilisés immédiatement dans les formes graves ou évoluées, avant que la disponibilité ne soit rapidement élargie.

⁴¹ En pratique, il s'agit de calculer un rapport incrémental par rapport au traitement de référence qui est égal au rapport entre le coût additionnel et le bénéfice additionnel, appelé rapport Coût/Efficacité. L'idée de ce critère est que le bénéfice thérapeutique additionnel seul d'un nouveau traitement ne peut guider la décision publique. Il faut également considérer son coût additionnel afin de ne pas prendre une décision qui conduirait à un sacrifice exorbitant de ressources qui auraient pu être utilisées ailleurs dans le système de santé et qui auraient pu apporter un bénéfice thérapeutique supérieur.

⁴² Le système beveridgien a été défini en 1942 au Royaume-Uni par William Beveridge et concerne le régime britannique d'assurance maladie obligatoire.

⁴³ 1 livre sterling = 1,10 euro.

⁴⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf

⁴⁵ Il correspond au prix public affiché sur la boîte du médicament.

⁴⁶ Voir note 5.

La priorisation de certains patients peut néanmoins rester discutable sur le plan éthique, même si on l'admet dans des circonstances très particulières et de façon temporaire, ce qui a été le cas des antiviraux à action directe pour l'infection par le VHC⁴⁷.

En effet, si le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) contourne parfois le système QALY⁴⁸ pour offrir des traitements à des patients qui n'en auraient pas bénéficié si le seuil avait été appliqué⁴⁹, il suit toutefois des logiques de rationnement qui relèvent de stratégies de « triage de vies ». Il s'agit d'arbitrages économique-politiques qui répondent aux questions suivantes : qui soigner (sauver) quand on ne peut pas soigner tout le monde ? Combien de personnes sacrifiées, lesquelles, peut-on accepter pour préserver les objectifs collectifs en santé publique ?⁵⁰

À titre d'exemple, le Kadcyca®, produit par Roche, est un traitement du cancer du sein destiné aux patientes dont la condition ne s'améliore plus avec d'autres médicaments. Il est l'une des molécules les plus coûteuses du marché : 90.000 £ par patiente, pour un traitement d'un an. Le prix de ce traitement a été jugé « *inabordable* » par rapport au bénéfice thérapeutique attendu, puisque celui-ci conduisait à un coût de 166 000 £ pour une année de vie en bonne santé. Il s'agit bien d'une forme de rationnement : on refuse la prise en charge d'un traitement qui a une efficacité clinique indéniable (même s'il ne s'agit pas de guérir, mais de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie par rapport au traitement de référence) en raison de son coût trop élevé. Cela va naturellement à l'encontre de l'idée que « la santé n'a pas de prix » et du sentiment que toute médication nécessaire doit être prise en charge par la collectivité⁵¹. Toutefois, l'idée selon laquelle « la santé n'a pas de prix » est-elle forcément éthique, dans la mesure où des dépenses de santé très élevées pourraient amener à renoncer à d'autres dépenses, nécessaires elles aussi à la santé de la population ?⁵²

Si l'utilisation du critère d'efficacité et d'une valeur-seuil peut donc faire craindre une priorisation des patients dans l'accès aux soins, discutable sur le plan éthique, il semble que ce soit un moyen de renforcer le pouvoir de négociation du Royaume-Uni

⁴⁷ Le Sovaldi, traitement de l'infection par le VHC mis à disposition depuis 2014, l'a été dans un premier temps pour les patients atteints de formes déjà évoluées sur le plan de la fibrose ou de manifestations extra-hépatiques. Depuis janvier 2017 son utilisation concerne l'ensemble des patients infectés par le VHC qu'elles qu'en soient les manifestations.

⁴⁸ <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01789639/document>

⁴⁹ C'est le cas, par exemple, pour les traitements de fin de vie pour lesquels la valeur-seuil est régulièrement repoussée à 50 000 £ ; par ailleurs, depuis 2010, les anticancéreux innovants disposent d'une enveloppe spécifique (*Cancer Drugs Fund*) et les médicaments orphelins et ultra-orphelins font l'objet depuis 2012 d'un traitement réglementaire leur attribuant une recommandation positive par le NICE pour des ICERs (*incremental cost effectiveness ratio*) s'élevant jusqu'à 100 000 £ par QALY (revalorisé à 300 000 £ par QALY en mai 2017).

⁵⁰ Cf. Travaux de Frédérique Leichter-Flack (Sciences Po, Paris), qui a été consultée par les rapporteurs de l'avis.

⁵¹ « La valeur individuelle de chaque personne doit être reconnue comme absolue », rappelait le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), dans son avis du 13 mars 2020.

⁵² Pour information, le produit a finalement été accepté par le NICE en 2017, grâce à une nouvelle proposition de prix de la part de l'industriel. Si le montant de la réduction accordée par Roche est indiqué comme devant rester confidentiel, on peut estimer que Roche a dû consentir un rabais de l'ordre de 60% ou 70 % pour emporter le marché du NHS. Voir

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9687/MS_2017_12_1121.html?sequence=8&isAllowed=y; <https://www.pseudo-sciences.org/Comment-gerer-les-traitements-onereux>

face aux industriels et ainsi aboutir à un jeu de négociation plus équilibré, dès lors que la menace de la non acceptation du prix demandé est crédible.

Il y a là à première vue une incompatibilité, ou du moins une tension, entre le critère de l'efficacité et l'exigence de donner à chaque patient l'accès aux innovations thérapeutiques.

Le critère de l'efficacité se réclame de l'éthique d'une distribution qui bénéficie à l'ensemble de la collectivité (même si elle peut sembler léser certains individus), l'exigence du meilleur traitement pour tous renvoie à une éthique fondée sur la singularité de chaque vie humaine et la nécessité de la préserver autant que possible.

Ces deux voies peuvent se révéler néanmoins impraticables, surtout lorsqu'il s'agit de thérapies innovantes, étant donné l'enveloppe financière dont dispose l'Assurance Maladie. Les dépenses de santé supplémentaires qu'engendrerait tout nouveau médicament nécessitent d'être prises en compte, du fait de la taille de la population concernée.

La fixation du prix des médicaments doit en conséquence respecter plusieurs types de considérations : l'une, proprement éthique, qui a trait au droit de chaque patient au meilleur traitement, l'autre plutôt économique et politique : le souci de la puissance publique d'encourager l'innovation et de préserver l'activité pharmaceutique en France, enfin la troisième d'ordre budgétaire : la soutenabilité du financement de la santé. Il apparaît ainsi que la puissance publique n'est pas un négociateur « pur » qui ne se soucierait que des intérêts des patients, l'activité des entreprises pharmaceutiques recouvre aussi pour elle un enjeu décisif.

Les deux démarches décrites plus haut (l'une à la recherche d'un équilibre coûts/besoins de traitements, l'autre soucieuse de fournir le meilleur soin à tous) sont concevables, chacune d'entre elles étant inspirée par des principes éthiques de natures différentes, néanmoins le CCNE privilégie la seconde démarche, à l'aune de la tradition française de solidarité, vraisemblablement plus appropriée pour concilier l'optimum du meilleur soin pour chacun, avec l'optimum du prix à atteindre pour assumer un financement global. Toutes les mesures proposées dans ce qui suit visent à rendre possible une négociation qui permettrait d'atteindre ces deux objectifs⁵³. Pour ce faire, il apparaît essentiel de questionner les mécanismes qui conduisent aux prix très élevés des innovations thérapeutiques.

⁵³ Si la France connaissait une demande de masse pour une innovation coûteuse, une autre logique s'appliquerait bien entendu, fondée sur l'utilisation d'outils juridiques tels que la licence obligatoire.

III. COMMENT CONCILIER ACCÈS AUX TRAITEMENTS INNOVANTS POUR TOUS ET FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN TENANT COMPTE DU CONTEXTE INTERNATIONAL DES NÉGOCIATIONS ?

La quantification financière de la vie humaine demeure un écueil éthique qu'il faut éviter. Comment donc équilibrer le rapport de force entre État et industrie pharmaceutique sans avoir recours aux leviers de négociation utilisés par exemple par les britanniques et fondés sur la menace potentiellement effective de non remboursement de certains traitements, ou de leur rationnement ?

1 - La fixation du prix des médicaments : une opacité regrettable, malgré une exigence éthique de transparence

Les coûts de recherche et développement

Les industriels justifient les coûts des médicaments qu'ils proposent sur le marché en évoquant des coûts élevés de recherche et de développement. Ces coûts sont, en réalité, inobservables, du fait de l'absence de disponibilités des données (secret des affaires) et de transparence quant aux coûts objectifs consentis rentrant dans le calcul. La méthodologie des études avançant quelques chiffres probables est fortement discutée⁵⁴.

Selon Olivier Maguet (Médecins sans Frontières), « *il n'existe aucune information objective pour chiffrer le coût de la recherche et du développement d'un médicament* » et la référence sur laquelle l'industrie pharmaceutique s'appuie pour évaluer ces coûts (les travaux de l'université Tufts de Boston) ne repose sur « *aucune méthodologie* »⁵⁵.

Les analyses produites par les industriels ont le mérite de révéler que les coûts de production ne représentent en moyenne que moins de 5% du montant total, et surtout que **les dépenses en recherche et développement sont inférieures à celles en marketing**. Pour information, les dépenses de Sanofi en recherche et développement s'élevaient à environ 5,9 milliards d'euros en 2018 (soit 17,1% du chiffre d'affaires), vs. 9,9 milliards d'euros en dépenses commerciales et générales. L'entreprise Novartis présente, quant à elle, en 2018, des coûts équivalant à 8,2 milliards d'euros en re-

⁵⁴ Light D, Warburton R. (2011) Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. Biosocieties, 6, 34-50.

⁵⁵ À titre d'exemple, les dépenses propres en recherche-développement de Gilead seraient en réalité de l'ordre de 746 millions d'euros, selon un rapport du Sénat américain qui se base sur des documents internes du laboratoire. Si Gilead a dépensé l'équivalent de 9,32 milliards d'euros en 2011 pour acquérir le laboratoire qui concevait le traitement, son exploitation lui a rapporté plus de 25 milliards d'euros entre janvier 2014 et décembre 2015, grâce à son activité « hépatite C ».

En excluant notamment les coûts du marketing pharmaceutique, pouvant aller jusqu'à 25 % du total, le coût final se situerait plus vraisemblablement bien au-dessous de la moitié de la valeur avancée. Voir un rapport du Sénat américain sur la question du prix du Sovaldi® : [https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/1%20The%20Price%20of%20Sovaldi%20and%20Its%20Impact%20on%20the%20U.S.%20Health%20Care%20System%20\(Full%20Report\).pdf](https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/1%20The%20Price%20of%20Sovaldi%20and%20Its%20Impact%20on%20the%20U.S.%20Health%20Care%20System%20(Full%20Report).pdf)

cherche et développement, vs. environ 14 milliards d'euros en missions commerciales et générales.⁵⁶

Dans la mesure où les dépenses en recherche et développement sont inobservables, mais inférieures aux coûts de marketing, on peut se demander s'ils doivent constituer un argument pour justifier les prix exorbitants de certaines thérapies innovantes. Même si définir un prix justifié dans le cadre d'une négociation équitable reste un objectif difficilement réalisable, l'absence de transparence et la difficulté d'évaluer réellement ces coûts de recherche et développement risquent de le rendre inatteignable.

Prix faciaux, prix réels, et garantie de prix européen : le brouillard des négociations

Pour organiser les processus de négociation avec l'industrie pharmaceutique, l'État a défini avec les industriels un certain nombre de règles (voir annexe 4). **Ce modèle français de fixation des prix diffère de ceux qui ont été développés au sein d'autres pays**, à l'échelle européenne et internationale où prévaut une hétérogénéité des systèmes de fixation des prix. L'Allemagne, le Royaume-Uni, les États-Unis ont par exemple mis en place un certain nombre de règles qui leur sont propres, reflétant des traditions politico-économiques singulières, qui aboutissent à des niveaux de prix et des rapports de force avec l'industrie pharmaceutique sensiblement différents.⁵⁷

Ces dispositions réglementaires françaises s'avèrent aujourd'hui insuffisantes, puisqu'elles ne permettent pas d'aboutir à des niveaux de prix auxquels l'État peut consentir compte tenu de l'ONDAM, dans un contexte où l'augmentation des prélèvements obligatoires ne semble pas envisageable.

Ces règles sont parfois même inflationnistes, c'est-à-dire qu'elles contribuent à la hausse des prix des médicaments innovants. Les insuffisances et les impuissances de ces règles mettent en péril l'objectif originel de l'État, défini lors de la signature en janvier 1994 du premier accord-cadre fondateur conclu entre le LEEM et le CEPS. Il portait en effet cette volonté de concilier les impératifs industriels et économiques avec la maîtrise des dépenses de l'Assurance Maladie et la prévisibilité des politiques publiques.

Il est nécessaire d'identifier les insuffisances de ces dispositions qui charpentent le rapport de force entre l'État et les *Big Pharma*.

L'État, par le biais du CEPS⁵⁸, négocie un prix dit « facial ». Il correspond au prix public affiché sur la boîte du médicament. Parallèlement, il négocie des remises confidentielles dites « remises secrètes⁵⁹ », en fonction des volumes de vente, pour réduire le

⁵⁶https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/investors/Sanofi-DDR2018-FR-PDF-e-accessible_03.pdf
<https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-annual-report-2018-en.pdf>

⁵⁷ Institut Montaigne (2019). Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir, Rapport de l'Institut Montaigne

<https://www.institutmontaigne.org/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir#>
WHO (2017). Medicines reimbursement policies in Europe
https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf

⁵⁸ CEPS (2019). Rapport d'activité de l'année 2018, 192 p.

⁵⁹ Il peut s'agir de remises dites conventionnelles qui correspondent à des contrats de partage de risque (économique ou lié à la performance des molécules), les accords prix/volumes (en cas de dépassement d'un seuil de chiffre d'affaires défini conventionnellement), les clauses dites de « plafonnement », les

coût final supporté par l'Assurance Maladie. Il y a donc une différence entre « prix facial » et « prix réel » (après remise), à l'encontre du principe de transparence qui s'impose à la commande publique. Par ailleurs, la France ne dispose d'aucune information précise sur les prix réellement pratiqués dans les autres pays européens, alors même que l'industriel connaît très bien la géographie mondiale des prix négociés.

Les règles de négociation consenties par l'État le contraignent pourtant à respecter ce que l'on appelle le « référencement international des prix faciaux » s'appliquant à plus de 50 pays dans le monde et à accepter des prix en cohérence avec ceux-ci. Ce référencement international est utilisé par les industriels pour imposer aux autorités administratives des pays avec lesquelles ils négocient, les prix les plus élevés possibles. La France doit notamment respecter un système de référencement très contraint pour les médicaments définis comme innovations thérapeutiques : la « garantie de prix européen ».

Cette règle consentie par l'État l'oblige à mettre le prix français pour les innovations thérapeutiques en cohérence avec les prix espagnols, anglais, allemands et italiens. Il est stratégique pour les industriels de faire en sorte qu'il soit le plus élevé possible en France.

La Cour des comptes, dans un rapport publié en 2017, indiquait que « *la garantie de prix européen revient à créer une situation de rente pour l'industrie : la reconduction systématique de ce dispositif traduit le consentement renouvelé des pouvoirs publics, dans leur relation avec les entreprises pharmaceutiques, à l'octroi et au maintien de prix faciaux élevés pour les médicaments innovants* »⁶⁰.

Ces remises sont donc le reflet d'une négociation entre l'État et chacun des industriels, mais contribuent fortement à l'opacité des processus de négociation des prix. L'allocation de la dépense publique devient alors illisible pour le contribuable. Par ailleurs, ces remises ne diminuent pas toujours réellement la dépense pour la Sécurité sociale. En effet, leur existence conduit l'État à accepter des prix faciaux extrêmement élevés, sachant qu'il ne les payera pas totalement. Mais, ces prix élevés créent un effet d'ancrage conduisant à des autorisations de prix de plus en plus élevés. Il n'est donc pas établi en définitive que la Sécurité sociale soit dans l'impossibilité d'obtenir un prix plus faible⁶¹.

Même si l'incitation à davantage de transparence ne devrait pas permettre d'obtenir systématiquement une réduction des prix, elle relève, dans un contexte de contrainte budgétaire et face à des dépenses très considérables, d'une exigence démocratique et éthique qu'il est nécessaire de satisfaire.

remises dites « à la première boîte », les clauses de coût de traitement journalier (CTJ) ou de posologie etc.

⁶⁰ Cour des comptes (2017). Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, 729p.

⁶¹ La Cour des comptes mentionne aussi, dans le rapport cité (note 51), en prenant l'exemple de médicaments peu ou non innovants : « *l'exemple des traitements de la sclérose en plaques est illustratif des avantages tarifaires accordés à plusieurs médicaments d'ASMR mineure (IV) ou nulle (V)* ». Selon l'estimation de la Cour, « *l'application stricte de la règle de l'utilisation du « comparateur » le moins cher pour la fixation du prix pourrait conduire, sur les traitements de la sclérose en plaques, à une économie qui pourrait atteindre jusqu'à 80 millions d'euros, au regard d'un montant actuel de remises de l'ordre de 30 millions d'euros* ». Enfin, « *elles emportent en réalité des surcoûts pour l'Assurance Maladie et pour les assurés sociaux* » que le rapport décrit en détail. « *Le compromis actuel entre les pouvoirs publics et les entreprises pharmaceutiques, fondé sur l'octroi de prix élevés accompagnés de remises qui en abaissent le coût net - y compris pour des médicaments peu ou non innovants - apparaît pour partie inadapté aux enjeux d'efficacité des dépenses d'Assurance Maladie* ».

Une volonté politique de transparence manquant de clarté et de fermeté

La volonté politique de transparence pour les négociations qui aboutissent à la fixation des prix des médicaments n'est pas suffisamment exprimée et assumée. Il est regrettable de constater l'existence d'injonctions contradictoires entre d'une part le renforcement du secret industriel et d'autre part la revendication d'une volonté de transparence.⁶²

La France a signé une résolution adoptée par la 72^{ème} assemblée annuelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en mai 2019 à Genève, pour l'amélioration de la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires, mais le Conseil constitutionnel a invalidé les dispositions sur la transparence des contributions publiques à la recherche et au développement adoptées par les parlementaires dans le cadre du projet de loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2020, dans sa décision n° 2019-795 DC, alors même qu'un consensus avait été obtenu sur cette question. L'amendement, inspiré de propositions d'associations de santé et de personnes malades, obligeait les firmes pharmaceutiques à rendre public « *le montant des investissements publics de recherche et développement dont elles ont bénéficié pour le développement d'un médicament* ». La décision du Conseil constitutionnel favorise donc l'opacité du système.

Par ailleurs, une loi dite « anti-cadeaux » avait été votée en décembre 2011⁶³ avec la mise en place d'un dispositif anti-corruption s'appuyant notamment sur la création d'une base de données publiques Transparence Santé, ayant pour finalité la moralisation des relations entre les industriels et les professionnels de santé, c'est-à-dire la réduction de l'opacité caractérisant encore trop souvent leurs relations. L'application de cette loi n'a malheureusement jamais fait l'objet d'une évaluation.

Enfin, le lobbying des laboratoires pharmaceutiques est considérable au sein de l'Union européenne (U.E.). Un rapport de l'organisation *Corporate Europe Observatory*⁶⁴, qui analyse le travail des lobbys à partir du registre de transparence de l'U.E., montre que les dix industriels les plus dépensiers en la matière⁶⁵ y consacrent chaque année entre 14,6 et 16,3 millions d'euros : davantage donc, qu'en recherche et développement.

On peut s'interroger sur l'impact de ces dépenses sur le coût des thérapies innovantes, sur les volumes de prescription et sur la volonté de les contrôler. En effet, les prescriptions hospitalières devraient pouvoir être identifiées par prescripteurs, *via* le numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), obligatoire mais

⁶² Le Parlement européen a en effet adopté le 21 juin 2018 la proposition de loi transposant une directive européenne de juin 2016, visant à protéger les entreprises contre le vol de leurs secrets industriels ou leur divulgation à des concurrents ou au grand public. Alors que le directeur de l'ONG *Transparency International* déclarait : « *selon nous, la transparence doit devenir la règle et le secret l'exception* », il semblerait que l'inverse soit favorisé par l'évolution récente de la législation européenne. Voir : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016L0943&from=FR>

⁶³ Édifiant que ceux qui sont « *illicites* » sont désormais interdits, tandis que ceux dits « *consentis* » doivent être déclarés à partir de 10 euros ». Voir : Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025053440?r=kxHfhw16ne>

⁶⁴ Tansey R. (2019). High prices, poor access: the EU medicines market and Big Pharma, What is Big Pharma fighting for in Brussels? *Corporate Europe Observatory*, 33 p. https://corporateeurope.org/sites/default/files/2019-05/High%20Prices%2C%20Poor%20Access_Full%20report.pdf

⁶⁵ (Novartis, Merck KGaA, GlaxoSmithKline (GSK), Amgen, Roche, Johnson & Johnson (J&J), Sanofi, Pfizer et MSD Europe (groupe Merck & Co), par ordre décroissant)

très insuffisamment utilisé⁶⁶. Les contrôles exercés à l'hôpital sur la pertinence des prescriptions, réalisés par les ARS, devraient être généralisés et plus fréquents. Il serait également approprié qu'émane de la part des médecins la volonté de prendre en compte l'intérêt général dans une démarche de juste prescription.

2 - Répondre aux besoins de santé publique : préserver un accès pour tous à l'innovation thérapeutique

Comment éviter la politique inflationniste du médicament ?

Lorsque l'encadrement de l'évolution des dépenses de médicaments remboursés par l'Assurance Maladie dans le cadre de l'ONDAM ne suffit pas pour maîtriser ces dépenses, l'État dispose d'un dernier outil pour tenter de réduire la facture engendrée par des prix élevés. Introduit par la LFSS de 1999, il consiste en un mécanisme de compensation permettant de réguler *a posteriori* la dépense de médicament. Voté avec chaque loi de financement annuelle, il permet de refacturer aux industriels, l'année suivante, une partie marginale des sommes perçues, au-delà d'un certain seuil de chiffre d'affaires facturé à l'Assurance Maladie et prenant en compte l'évolution de ce chiffre d'affaires en le comparant à l'évolution de l'ONDAM⁶⁷.

Comme pour les remises, ces clauses de sauvegarde n'agissent en rien sur la logique inflationniste alimentée par les prix faciaux élevés.

Enfin, la création du Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP), instauré par l'article 95 de la LFSS 2017 avait pour objectif de « lisser les dépenses de médicaments innovants et coûteux ».

Alors qu'il n'était pas effectivement doté, sa création même affichait à l'attention des entreprises pharmaceutiques une nouvelle source de financement des médicaments qui desserrait la contrainte sur la fixation des prix et relevait pour l'État davantage d'un maquillage comptable que d'un véritable outil de régulation.

Supprimé depuis peu, selon la Commission des comptes de la sécurité sociale, l'imputation sur ce Fonds d'une grande partie du coût des médicaments rétrocédés réduisait en réalité la progression affichée des dépenses entrant dans le champ de l'ONDAM, leur augmentation annuelle passant de 6%... à 1,8%. L'enveloppe dite de rétrocession a, quant à elle, augmenté de plus de 140 % entre 2010 et 2016.

La question de l'attribution de brevets sans innovation thérapeutique

Le prix des médicaments est plus élevé quand ces derniers font l'objet d'un brevet. Certaines pratiques très discutables d'un point de vue éthique réalisées par les labora-

⁶⁶ En 2015, l'Assurance Maladie a conduit une étude sur un échantillon de près de 11,6 millions de décomptes de dépenses correspondant à des prescriptions de médicaments, transports et arrêts de travail, émises par des prescripteurs hospitaliers. Le taux de prescriptions comportant le numéro d'inscription au RPPS n'était que de 5,3% pour les médicaments. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale (2016). Cour des comptes, Chapitre 7 « La maîtrise des prescriptions à l'hôpital : mieux responsabiliser le corps médical ». Voir : <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20160920-rapport-securite-sociale-2016-maitrise-prescriptions-hopital.pdf>

⁶⁷ Cette procédure est appelée « clause de sauvegarde », ou encore « taux de compensation », « taux L ». Par exemple, face à l'explosion des dépenses engendrées par les nouveaux traitements contre l'hépatite C, la LFSS 2015 a introduit une clause de sauvegarde spécifique assise sur le chiffre d'affaires des médicaments contre l'hépatite C (dite « le taux W »).

toires pharmaceutiques sont celles des régénérations successives de brevets sans innovation effective, afin de prolonger la rente (pratiques d'*evergreening*)⁶⁸.

À titre d'exemple concernant les pratiques d'*evergreening*, les molécules Isoniazid (mise sur le marché en 1952) et Rifapentine (mise sur le marché en 1988) utilisées contre la tuberculose, ont été réintégrées dans le développement de traitements pédiatriques et préventifs par Sanofi, qui a demandé en 2013 des brevets sur cette combinaison (alors même que les essais cliniques avaient été financés par Unitaïd et qu'il n'était pas possible de qualifier ces produits d'innovants puisqu'ils résultaient de la réutilisation de molécules anciennes).

Plusieurs pays africains ont accepté ces brevets car leurs législations ne prévoient pas de conditions de brevetabilité suffisamment précises pour les refuser, l'examen de brevetabilité n'étant pas mené sur des questions de fond. Au Nigéria et en Afrique du Sud, un très grand nombre de personnes souffrent de la tuberculose ; ces pays ont pourtant validé les brevets de Sanofi, qui rendent cette combinaison de molécules indisponible sur leurs territoires jusqu'en 2035 (passage aux génériques).

Certains pays ont au contraire construit des bureaux de brevets très performants, comme l'Égypte par exemple, où la demande de brevet par Gilead du Sofosbuvir a été rejetée⁶⁹.

En définitive, il est nécessaire d'adapter le système de protection de la propriété intellectuelle et industrielle aux besoins et aux enjeux de santé publique : (a) en réduisant les rentes pour les brevets à l'activité inventive minimale, (b) en permettant d'utiliser la licence d'office lorsque nécessaire, (c) en luttant contre les pratiques d'*evergreening*, et (d) dans une optique de valorisation de la notion de bien public mondial⁷⁰.

Peut-on continuer à accepter des prix exorbitants pour des médicaments innovants produits par des industries qui bénéficient d'un soutien étatique fort ?

L'industrie pharmaceutique bénéficie largement du crédit impôt-recherche (C.I.R.)⁷¹. Les objectifs du C.I.R. (promouvoir l'innovation, l'emploi scientifique et l'investissement dans la recherche) sont, en partie, détournés par certains grands groupes. À titre d'exemple, Sanofi bénéficie d'environ un demi-milliard d'euros par an au titre du C.I.R. L'entreprise réalise plus de 6 milliards d'euros par an de bénéfices, mais diminue néanmoins ses effectifs de recherche et développement de 700 personnes par an en moyenne et ses dépenses de recherche-développement de 85 millions d'euros⁷². Il semblerait que la prédominance des arguments économiques dans l'évolution du rapport avec les industriels de la pharmacie ne soit justifiée ni sur le plan sanitaire et social, ni sur le plan économique.

Pour expliquer le consentement de la part de l'État à un cadre conventionnel et réglementaire enclin à entretenir une asymétrie qui lui est défavorable dans son rapport

⁶⁸ Exemple de l'insuline :

https://www.lemonde.fr/sciences/article/2015/04/13/evergreening-strategie-a-but-lucratif_4615100_1650684.html

⁶⁹ Parallèlement l'entreprise égyptienne Pharco a développé une production de Sofosbuvir qui répond aux besoins de l'Afrique entière (audition de Pauline Londeix).

⁷⁰ Ceci a, en particulier, été réalisé dans le cadre de la lutte contre le sida, en rompant le brevet détenu par Gilead concernant le Truvada®

⁷¹ https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2016/09/06/qui-profite-du-credit-d-impot-recherche_4993109_4355770.html

⁷² https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20150316/ce_cir.html

avec l'industrie pharmaceutique⁷³, la Cour des comptes indique que « *la prise en compte des investissements réalisés dans l'Union européenne représente une concession significative à l'industrie pharmaceutique, au motif des intérêts industriels du pays* ».

Il s'agit de « *prendre en compte, dans la fixation du prix des médicaments, les engagements des entreprises en termes de nouveaux investissements et de création ou de maintien des emplois* ». Cette volonté de détourner l'Assurance Maladie de ses objectifs premiers en raison de stratégies industrielles visant à lutter contre le chômage et promouvoir l'innovation sur le territoire est-elle toujours éthique ou économiquement justifiée ? La justification, par les entreprises bénéficiaires, des dépenses réalisées avec le budget alloué dans le cadre du C.I.R est souhaitable.

Comment améliorer les capacités de négociation avec l'industrie pharmaceutique ?

Les grandes agences jouant un rôle important dans le processus de fixation du prix des médicaments ne semblent pas dotées de moyens suffisants et de la totalité des compétences nécessaires à la réalisation d'évaluations médico-économiques de grande ampleur et de qualité pour équilibrer le rapport de force avec les industriels de la pharmacie lors des négociations. Celles-ci sont toujours la rencontre de deux bureaucraties. Celle mise en place par les industriels, appelée « *market access* », est spécialisée et formée au dialogue avec les tutelles, distincte du volet médical et des « *business units* ». Chacune d'elles gère un portefeuille de produits, par organe ou par pathologie. Ils disposent de spécialistes de la vente, pharmaciens ou médecins pour la plupart, formés de façon internationale, lors de séminaires notamment. Le négociateur pour la France est *a contrario* une petite équipe du CEPS, composée de quelques pharmaciens ou économistes, qui se répartissent des domaines comme l'hôpital, la ville, les ATU (autorisation temporaire d'utilisation), etc.

Les forces ne sont donc pas équilibrées des deux côtés de la négociation. Par ailleurs, du point de vue de la HAS dont la Commission de la transparence⁷⁴ éclaire les négociateurs du CEPS, le manque de robustesse des données dont elle dispose pour apprécier l'efficacité et la valeur-ajoutée des médicaments présentés comme innovants rend l'évaluation d'autant plus complexe.

Enfin, les industriels nourrissent leurs évaluations médico-économiques en formulant des hypothèses fondées sur différentes données observationnelles, sur d'autres essais, et sur des données épidémiologiques. Si ces chiffres, validés par la CEESP⁷⁵, sont repris dans les calculs du CEPS afin de définir des coûts moyens, ces rapports d'évaluations médico-économiques sont clairement sous-utilisés⁷⁶.

Si la fixation d'un seuil au-delà duquel le remboursement serait compromis entre en contradiction avec les principes éthiques d'équité dans l'accessibilité des thérapies innovantes, intégrer ce paramètre comme élément de négociation pourrait être une voie opportune. Il faut parvenir à construire des représentations sécurisantes, afin

⁷³ D'autant que l'État investit régulièrement dans la création de start-ups, via les fonds alloués par la Banque publique d'investissement.

⁷⁴ Instance scientifique indépendante composée de vingt et un experts avec voix délibérative (médecins, pharmaciens, cliniciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie, membres des associations de patients et d'usagers).

⁷⁵ Commission évaluation économique et de santé publique, hébergée à la HAS.

⁷⁶ Selon le vice-président du CEPS.

d'être capable de chiffrer et d'accepter le bénéfice qu'apportent les produits proposés par les industriels. Les prix élevés seront d'ailleurs beaucoup plus facilement acceptés s'il apparaît que les bénéfices thérapeutiques sont à la hauteur des coûts induits. Ainsi, malgré la rigueur scientifique respectée au sein des institutions impliquées dans les processus d'évaluation thérapeutique ou économique des médicaments (et donc de négociation), « *force est de constater que l'accélération des innovations et les enjeux de leur accès précoce conduisent à interroger les modalités actuelles de cette évaluation* »⁷⁷.

Le modèle français d'évaluation des médicaments et de fixation de leurs prix est-il encore adapté dans le contexte actuel international de l'innovation ?

3 - La société civile à l'égard de l'industrie pharmaceutique : le risque d'une réelle crise de confiance

La question de la priorisation des vies humaines se pose de plus en plus au quotidien pour les médecins, quand ils manquent de personnel, de moyens, de matériel, quand les politiques d'austérité budgétaire ou l'absence d'anticipation des ruptures de stock les contraignent à choisir qui soigner, qui continuer à soigner⁷⁸. Ces situations sont de plus en plus médiatisées et connues du grand public.

Les prix très élevés proposés par les laboratoires conduisent déjà à des situations douloureuses et inacceptables sur le plan éthique. L'impossibilité pour le système d'Assurance Maladie de supporter les coûts engendrés par la prise en charge de tous les patients qui pourraient bénéficier de certains médicaments innovants et coûteux, impose en effet aux médecins et pharmaciens de faire des choix d'attribution parmi les patients.

Des commissions pluridisciplinaires existent dans les hôpitaux publics, en lien avec la pharmacie hospitalière, pour discuter de l'allocation de ces nouveaux traitements. Ces décisions posent des dilemmes éthiques difficiles car elles amènent à choisir, parmi plusieurs patients, celui ou ceux qui pourraient retirer le plus de bénéfice d'un médicament, ou de choisir quelles maladies pourraient être plus prioritaires à traiter que d'autres. Or les critères qui conduisent à ces choix sont délicats à établir et mériteraient sans doute d'être discutés soit en amont, notamment avec les représentants et/ou associations de patients, soit dans les commissions hospitalières avec une réflexion éthique approfondie sur la priorisation de ces choix dans les hôpitaux.

Les choix contraints et imposés par les prix trop élevés de certains médicaments innovants pour le système d'Assurance Maladie pourraient à terme entraîner une réelle crise de confiance entre la société civile et l'industrie pharmaceutique.

Certaines thérapies géniques aux prix très élevés ne sont, par exemple, plus accessibles en Belgique, ce qui engendre des situations particulièrement éprouvantes pour les familles condamnées à faire appel à la charité publique et au financement participatif pour offrir le traitement aux proches malades. Deux enfants belges atteints de mucopolysaccharidose de type 4 ayant besoin d'une protéine de substitution, inclus dans une phase d'essai clinique, ont vu s'interrompre leurs traitements après l'annonce de

⁷⁷ http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html

⁷⁸ Leichter-Flack F. (2015), *Qui vivra, qui mourra. Quand on ne peut pas sauver tout le monde*, Albin Michel, 208 p.

leur prix par les laboratoires (500 000 euros/an/patient). La société Novartis, quant à elle, procède dans les pays où le Zolgensma® n'est pas disponible (car beaucoup trop cher pour les États concernés) au tirage au sort de 100 enfants sur l'ensemble de ceux qui en auraient besoin, à qui ils délivrent le traitement de façon gratuite.

Le problème des ruptures de stock : un exemple regrettable d'échec de la conciliation des intérêts industriels et de l'intérêt public.

Cette crise de confiance s'explique également par le fait que **les bénéfices de l'industrie pharmaceutique ne semblent pas toujours proportionnels à la qualité des services rendus**. En effet, on constate des défaillances régulières, notamment par la multiplication récente des ruptures de stock. Le bilan dressé dans un rapport du Sénat⁷⁹ montre une augmentation de plus de 40 % de ruptures de stock en 2018. Depuis 2008, elles ont été multipliées par 20. Cette augmentation exponentielle concerne à la fois la médecine hospitalière et la médecine de ville⁸⁰.

La récurrence et l'aggravation des difficultés touchant des anticancéreux majeurs, pour la plupart anciens, mais essentiels au traitement des pathologies malignes, suscitent l'inquiétude de l'Institut national du cancer (Inca) qui, début 2020, a alerté le ministère des solidarités et de la santé quant à l'urgence de concevoir un plan d'action⁸¹. Selon l'Inca, une quarantaine de médicaments essentiels en oncologie ont fait l'objet de tensions importantes, voire de pénuries répétées au cours de l'année précédente.

La complexité de la chaîne de production semble être à l'origine des phénomènes de pénuries de médicaments récents. « *La mondialisation de la production et la diminution du nombre de sites locaux rendent l'exercice fragile et réduisent la flexibilité par rapport aux marchés. Du principe actif au produit fini livré au patient, les perturbations du marché ne permettent pas d'apporter des corrections rapides pour éviter les ruptures de stock* » reconnaît l'Académie nationale de pharmacie⁸².

En effet, au cours des 20-25 dernières années, pour des raisons essentiellement économiques, un très grand nombre de productions ont été délocalisées en Asie. La Chine est ainsi devenue le fournisseur principal de principes actifs et de matières premières intermédiaires entrant dans la composition de nombreux médicaments.

Le nombre important de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement n'est pas limité au territoire français ; une situation comparable est observée à l'échelle européenne et internationale⁸³.

⁷⁹ <https://www.senat.fr/questions/base/2019/qSEQ190208709.html>

⁸⁰ Les médicaments en rupture de stock peuvent relever de classes thérapeutiques très différentes : anticancéreux (22%), anti-infectieux (22%), anesthésiants (18%), médicaments du système nerveux central (destinés notamment au traitement de l'épilepsie ou de la maladie de Parkinson), ainsi que les médicaments dérivés du sang sont les plus souvent touchés par une rupture de stock ou d'approvisionnement. Sur l'ensemble des signalements de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en tension ou rupture effectués auprès de l'ANSM en 2017, 26 concernaient des vaccins. Selon le LEEM, la durée moyenne des ruptures constatées en 2017 est d'environ 14 semaines, avec une médiane à 7,5 semaines.

⁸¹ Note conjointe de la présidence de l'Inca et de la direction générale de l'ANSM adressée à la ministre des solidarités et de la santé le 29 janvier 2018, et formulant des propositions « *visant la situation actuelle de multiplication des tensions d'approvisionnement en médicaments anticancéreux* ».

⁸²

https://www.acadpharm.org/dos_public/DULIERE_Complexite_de_supply_chain_en_pharmacie_V2.pdf

⁸³ À l'échelle européenne, une enquête menée en 2016 dans 21 États par le groupement pharmaceutique de l'Union européenne a montré que les pharmacies d'officine de l'ensemble des 21 pays avaient été concernées par des phénomènes de pénurie durant les 12 mois précédents. À l'échelle mondiale, les

Les premiers enseignements de la crise Covid-19

La crise sanitaire Covid-19 au cours du printemps 2020 a confirmé la tension qui existe sur des médicaments essentiels dont les éléments de base sont produits notamment en Asie. Elle a souligné aussi que les industries pharmaceutiques, s'agissant de la production de médicaments non innovants ou de molécules déjà existantes, étaient peu réactives pour pallier le déficit d'approvisionnement. En revanche, l'obtention d'un vaccin a mobilisé une grande partie des industries pharmaceutiques, permettant d'envisager à court terme sa production à grande échelle à partir de techniques très innovantes (vaccins type mRNA).

La crise sanitaire met en exergue avec acuité la question du « triage » en termes d'allocation des ressources, qu'il s'agisse d'un lit de réanimation ou de l'accès à un vaccin.

Cette crise sanitaire, à l'échelle planétaire, a apporté aussi la démonstration d'une efficacité indiscutable de la recherche industrielle et, en même temps, de la fragilité de la notion de bien public mondial, notamment en ce qui concerne la question des vaccins : rapidité d'une mobilisation conjointe des États pour lever des fonds destinés à la recherche et au développement, mais incertitudes actuelles sur le prix unitaire du futur vaccin ; réflexe opportuniste d'une compagnie pharmaceutique quant à la définition du périmètre de son marché ; incertitude quant à l'obtention du vaccin pour les pays à faible revenu.

Vers la nécessité de définir de nouveaux modèles économiques

Les progrès scientifiques et médicaux s'accroissent de façon spectaculaire, mais l'augmentation considérable des coûts de certaines thérapies altère fortement la possibilité – présente ou future - pour tous d'en profiter.

Le CCNE propose de ce fait que l'on puisse **réfléchir, à l'échelle nationale et européenne, à la création d'entités de production de médicaments à but non lucratif**, qui suppose que « la mission légale de l'entreprise ne soit pas restreinte à l'intérêt des actionnaires, mais prenne en compte d'autres paramètres relatifs aux services rendus à la société en général ». (Fischer *et al.* 2020). L'exemple de la fondation « *Drugs for neglected diseases initiative* » (DNDi) qui fabrique des médicaments contre des maladies orphelines, sans bénéfices supérieurs à ceux qui sont nécessaires pour maintenir la pérennité de l'entreprise, permet non seulement de développer des médicaments pour des maladies très rares, mais aussi de mettre en concurrence les entreprises pharmaceutiques à but lucratif.

D'autres alternatives de ce type se développent dans le monde actuellement, notamment au Brésil ou en Thaïlande pour les médicaments non innovants. En Belgique et en Israël, à titre d'exemple, des hôpitaux et/ou instituts de recherche publique produisent des médicaments innovants CAR-T *cells* à des prix et coûts très inférieurs à ceux pratiqués dans l'industrie pharmaceutique (prix facturé aux malades équivalant à 8 500 euros vs. 170 000 euros correspondant au prix de vente en Europe lorsque la produc-

travaux conduits depuis 2011 par la fédération internationale pharmaceutique (FIP) tendent à montrer que le phénomène touche l'ensemble des pays du monde - comme en atteste la résolution adoptée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur le sujet en mai 2016. Enfin, un rapport d'initiative vient d'être rendu par la députée européenne Nathalie Colin-Oesterlé sur les pénuries de médicaments devant le Parlement européen.

tion est industrielle). En Inde, à Bangalore, l'État indien finance le développement de structures publiques capables de produire des thérapies géniques pour lutter contre les thalassémies. On notera aussi la mise en place d'une plateforme de préparation de médicaments de thérapie innovante de l'Établissement français du sang en Bourgogne-Franche-Comté répondant aux normes européennes et participant actuellement à la production de CAR-T cells⁸⁴.

Ainsi, certaines innovations thérapeutiques pourraient être produites par ce type de structure publique dont la gouvernance devrait aussi être modifiée, en s'inspirant de celle des « entreprises à mission sociétale » (*benefit corporation*)⁸⁵. En revanche, pour les médicaments peu innovants, il incombe à l'industrie pharmaceutique de se doter de moyens pour éviter les pénuries.

Si, au plan éthique, cette évolution structurelle peut permettre de concilier le double objectif affiché, d'une part le meilleur traitement pour chacun, d'autre part le meilleur équilibre de soins qui permet la soutenabilité du système, il suppose aussi une évolution culturelle importante que peuvent accompagner de nouvelles mesures législatives.

⁸⁴ <https://www.reseau-chu.org/article/car-t-cells-vers-une-nouvelle-immunotherapie-pour-combattre-le-cancer-du-sang-et-de-la-moelle/>

⁸⁵ L'entreprise italienne Chiesi est l'unique entreprise européenne à disposer de ce statut actuellement dans le domaine pharmaceutique. Voir : <https://www.chiesi.fr/b-corp>

RECOMMANDATIONS DU CCNE

Les recommandations proposées visent à rendre possible la conciliation de deux objectifs, l'optimisation de l'accès au meilleur soin pour chacun et l'optimisation de la recherche d'un moindre prix dans le cadre des négociations.

1. Exiger la transparence

- L'exigence de transparence est éthique et démocratique avant d'être stratégique sur le plan économique. Mettre en place un « Ségur du médicament » réunissant toutes les parties prenantes du secteur, y compris des représentants de la société, pour évoquer les modalités de développement d'une politique de transparence fondée sur la définition de règles d'explicité des coûts.
- Plafonner les dépenses autorisées au titre du lobbying pour les entreprises pharmaceutiques afin de limiter leurs effets sur les autorisations de mise sur le marché sur le territoire européen, ainsi que sur les pratiques des prescripteurs. Se doter des moyens législatifs et réglementaires pour vérifier le respect de ce plafonnement et recourir à des sanctions si nécessaires.
Évaluer l'application de la loi anti-cadeaux, la renforcer en cherchant à réduire au maximum la porosité entre prescripteurs et industriels.
- Évaluer et contrôler les missions réalisées par les visiteurs médicaux, et leurs impacts sur les actes de prescription. Rendre obligatoire le fait de rendre public l'agenda des visites.
Développer au sein des hôpitaux des politiques de juste prescription en collaboration avec les cliniciens, les pharmaciens, les biologistes et les services informatiques, renforcer les commissions pluridisciplinaires décidant de l'allocation des médicaments innovants et coûteux en développant la dimension éthique dans les processus décisionnels, notamment celle de justice distributive.

2. Renforcer et/ou élargir les compétences de la puissance publique

- Consolider les instances publiques préparant les négociations en faisant appel à des chercheurs publics et des personnalités issues du monde universitaire, en fonction de leurs compétences et de leurs spécialités (économiques et scientifiques), pour la réalisation d'analyses médico-économiques.
- Développer l'évaluation en vie réelle de l'efficacité des médicaments innovants et coûteux.
- Consolider les bureaux des brevets afin qu'ils disposent des moyens humains (compétences juridiques, formations) et d'informations nécessaires (dispositions légales, et réglementaires) pour évaluer l'effectivité des innovations proposées par les industriels.
- Créer un « pôle public du médicament » (autonome) pour mettre en place des entités publiques (ou mixtes) de production des médicaments innovants à but non lucratif et rentables, fondées sur la coordination des équipes de recherche.

3. Développer une politique de coopération à l'échelle européenne, voire internationale

- Réfléchir :
 - Aux enjeux relatifs à la qualification juridique de certains médicaments innovants comme « biens publics mondiaux »
 - À la possibilité de créer une agence européenne spécialisée dans l'analyse économique des produits de santé, ou d'élargir les compétences de l'EMA.
 - Renforcer la souveraineté sanitaire à l'échelle nationale et européenne. La construction d'une « Europe de la santé » doit passer par l'adoption d'une géostratégie commune, tant sur le plan de la planification sanitaire que sur celui de la production.

ANNEXES

Annexe 1 : Membres du groupe

Mounira Amor-Guélet
Jean-François Bach
Christiane Basset
Monique Canto-Sperber
Sophie Crozier (rapporteure)
Jean-François Delfraissy
Pierre Delmas-Goyon
Pierre-Henri Duée
Anne Durandy-Torre
Corinne Imbert
Florence Jusot (rapporteure)
Francis Puech
Dominique Quinio
Anne-Marie Taburet (AP-HP, expert extérieur)
Bertrand Weil (CCNE, membre honoraire)

Louise Bacquet (CCNE, assistance à la rédaction)
Lina Bognard (étudiante Paris 5)

Annexe 2 : Auditions réalisées

2016

François Chast : Chef du service de Pharmacie clinique des hôpitaux universitaires, Paris Centre

Jean-Paul Vernant : Professeur émérite d'hématologie, CHU La Pitié Salpêtrière

2017

Olivier Maguet : Administrateur de "Médecins du Monde" ;

Maurice-Pierre Panel : Directeur général adjoint de la santé, ancien président du Comité économique des produits de santé (CEPS) ;

Jean-Patrick Sales : Vice- Président du Comité économique des produits de santé (CEPS) et responsable de la Section Médicaments ;

Michel Joly : Président du laboratoire pharmaceutique Gilead France ;

Philippe Bonnard : Directeur médical Oncologie de Janssen Inc. (compagnie pharmaceutique belge filiale de Johnson & Johnson) ;

Laurent Degos : ancien Président du collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) ;

Nicolas Revel : Directeur de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ;

Emmanuel Jammes : Délégué / mission société et politiques de santé à la Ligue contre le cancer et **Théo Brigand** : Plaidoyer et éthique, la Ligue contre le cancer ;

Grégoire Moutel : membre du Comité d'éthique de l'Inserm et ancien membre du Comité de déontologie de l'Institut National du Cancer (INCA)

Magali Léo : responsable du plaidoyer de Renaloo et **Adeline Toullier** : Directrice plaidoyer de AIDES

Yann Mazens : Chargé de mission Produits et technologies de la santé à l'Union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé (UNAASS - FranceAssosSanté) ;

2019

Jérôme Wittwer : membre du Conseil d'administration du Collège des Economistes de la Santé et membre de la chaire santé de l'université Paris-Dauphine ;

Anne-Marie BROCA : Inspectrice générale des affaires sociales, Présidente du Haut-Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie ;

Isabelle Andrieux-Meyer: Head of Clinical Development HIV & Hepatitis C Initiative, DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative -Génève);

Christian Saout : ancien Président de l'association AIDES, membre du collège de la Haute Autorité de santé (HAS) ;

Hervé Chneiweiss : Président du Comité éthique de l'INSERM

2020

Jean-Patrick Sales : Vice- Président du Comité économique des produits de santé (CEPS) et responsable de la Section Médicaments ;

Eric Baseilhac : Directeur des Affaires Économiques et Internationales du LEEM (Les entreprises du médicament) ;

Laurence Tiennot-Herment : Présidente de l'AFM-Téléthon ;

AVIS 135

Alain Fischer : Professeur au Collège de France ;

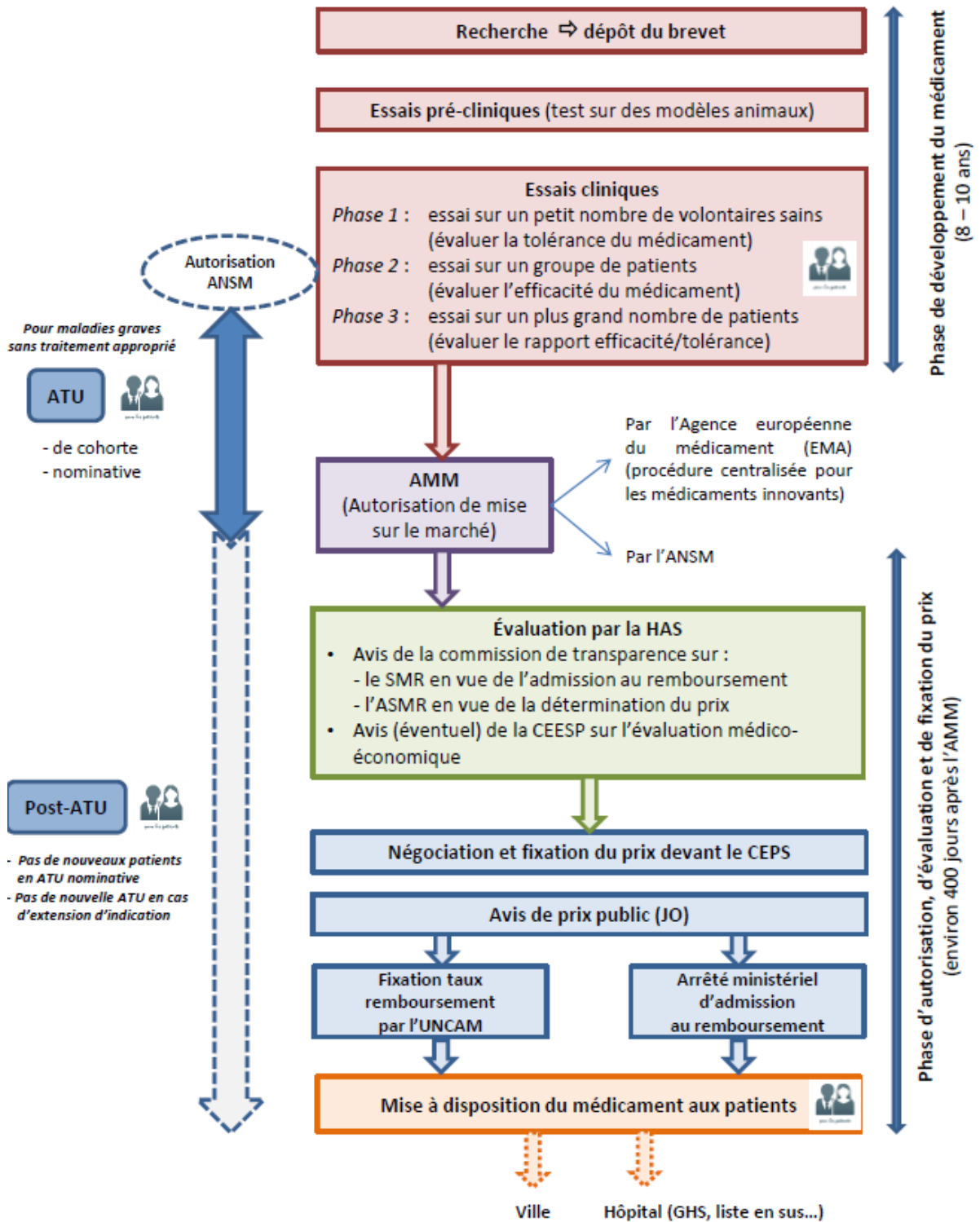
Pauline Londeix et **Jérôme Martin** : Observatoire de la transparence dans les politiques du médicament

Jean Mieg de Boofzheim : Etudiant en Master II « Evaluation médico-économique et accès au marché » à l'Université Paris Dauphine ;

En complément des auditions réalisées, deux entretiens ont été conduits : l'un avec Didier Tabuteau (Conseil d'État) et l'autre avec Louis Schweitzer (Haut-fonctionnaire).

Annexe 3 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament (Rapport d'information du Sénat, n° 569, 2018)

Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament



Annexe 4 : Fixation et régulation des prix des médicaments en France (France stratégie ; 2014)

