

INSTITUT
MONTAIGNE



Médicaments innovants :
prévenir pour mieux guérir

RAPPORT SEPTEMBRE 2019

Think tank indépendant créé en 2000, l'Institut Montaigne est une plateforme de réflexion, de propositions et d'expérimentations consacrée aux politiques publiques en France et en Europe. À travers ses publications et les événements qu'il organise, il souhaite jouer pleinement son rôle d'acteur du débat démocratique avec une approche transpartisane. Ses travaux sont le fruit d'une méthode d'analyse et de recherche rigoureuse et critique, ouverte sur les comparaisons internationales. Association à but non lucratif, l'Institut Montaigne réunit des chefs d'entreprise, des hauts fonctionnaires, des universitaires et des personnalités issues d'horizons divers. Ses financements sont exclusivement privés, aucune contribution n'excédant 1,5 % d'un budget annuel de 5,6 millions d'euros.

*Il n'est désir plus naturel
que le désir de connaissance*

INSTITUT
MONTAIGNE



Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir

SEPTEMBRE 2019

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
SYNTHÈSE DES PROPOSITIONS	13
I - ÉTAT DES LIEUX	21
1.1. Médicament innovant : de quoi parle-t-on ?	21
1.2. Le cycle de vie du médicament innovant : développement et mise sur le marché	42
1.3. Zoom sur le modèle de régulation français	72
II - LES NOUVEAUX ENJEUX DE NOTRE SYSTÈME DE SANTÉ FACE À L'INNOVATION	103
2.1. Nouveaux paradigmes de l'innovation thérapeutique et problématique du prix	104
2.2. Les limites du modèle français	150
III - LES LEVIERS D' ACTIONS	207
3.1. Les mesures à prendre rapidement pour accélérer l'accès à l'innovation pour les patients	207
3.2. Les réformes à mettre en œuvre à moyen-terme pour fluidifier le dialogue entre les acteurs de l'innovation, développer de nouveaux mécanismes de financement et renforcer l'attractivité du secteur	215
3.3. Les projets à penser pour demain afin d'assurer un meilleur pilotage politique de l'innovation, au niveau français et européen	232
GLOSSAIRE	241
REMERCIEMENTS	243

INTRODUCTION

Jusqu'à récemment, le modèle français de régulation des médicaments bénéficiait d'une forte légitimité, permettant un bon accès aux soins (au sein de l'OCDE, la France est le pays où le reste à charge des ménages est le plus limité¹) dans un respect relatif des contraintes budgétaires. Quelques chiffres² permettent de mettre en perspective la place du médicament dans les dépenses de santé. En France, les dépenses totales de santé représentent environ 11 % du PIB³, soit deux points de plus que la moyenne des pays de l'OCDE et moins que les États-Unis (17,2 %). Au total, nous consommons environ **200 milliards d'euros⁴ par an de soins et biens médicaux⁵**. Parmi ces dépenses, 37,8 milliards d'euros concernent les médicaments (ville et hôpital), soit près de 19 %. En dynamique, on observe une relative stabilité des dépenses de médicaments en ville alors que les dépenses de médicaments à l'hôpital ont plus fortement augmenté. Ainsi, **les montants associés à la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital⁶ ont progressé de 20 % entre 2011 et 2016⁷**.

¹ DREES, Comparaisons internationales du reste à charge des ménages édition 2016, 2016.

² DREES, *Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé*, coll. « Panoramas de la DREES Santé », 2018.

³ OCDE, *Panorama de la santé 2017 : Les indicateurs de l'OCDE*, Paris, coll. « Éditions OCDE », 2017.

⁴ Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM).

⁵ En 2017, la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) s'élève à 199,3 milliards d'euros, soit environ 2 977 euros par habitant. Sa croissance s'infléchit nettement à + 1,3 % en 2017 (après 2,0 % en 2016), en raison du fort ralentissement des soins hospitaliers.

⁶ On entend par « médicaments onéreux » les médicaments inscrits sur la « liste en sus », voir définition en partie 1.

⁷ DREES, *Les établissements de santé*, 2018.

Derrière ces chiffres se cachent des bouleversements majeurs sur le plan médical, économique et social, à l'origine d'une mise en débat de notre modèle de régulation et d'évaluation des médicaments innovants.

Sur le plan médical, un changement de paradigme de l'innovation thérapeutique

En 2011, dans sa conférence inaugurale au Collège de France⁸, le docteur Elias Zerhouni, ancien directeur des Instituts Nationaux de la Santé aux États-Unis décrivait le ralentissement de l'innovation biomédicale au niveau mondial : « *le nombre de nouvelles entités moléculaires – médicaments, anticorps, vaccins ou protéines recombinantes – approuvées par les agences de régulation n'augmente pas mais décroît.* » Quelques années plus tard, en 2014, dans la même enceinte du Collège de France, le professeur Bernard Meunier, directeur de recherche émérite au CNRS, constatait lui aussi un « *déclin de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique* » au regard du « *nombre de molécules agréées par la FDA⁹ pour un milliard de dollars¹⁰* ». « *Pour cette somme, nous sommes passés de dix médicaments à un entre 1970 et le début des années 2000.* » Dans son rapport annuel de 2018¹¹, l'Agence européenne du médicament

⁸ Zerhouni E., « Les grandes tendances de l'innovation biomédicale au XXI^e siècle : Leçon inaugurale prononcée le 20 janvier 2011. Chaire d'Innovation technologique Liliane Bettencourt », *Les grandes tendances de l'innovation biomédicale au XXI^e siècle*, Paris, Collège de France, coll.« Leçons inaugurales », 2013.

⁹ FDA : *Food and Drug Administration* (autorité de régulation américaine).

¹⁰ Meunier B., *L'innovation thérapeutique : évolution et tendances* : Leçon inaugurale prononcée le jeudi 6 novembre 2014, Paris, Collège de France, coll.« Leçons inaugurales », 2016.

¹¹ European Medicines Agency (EMA), *Annual Report 2018, The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2018*, 2018.

(EMA) indique avoir constaté une augmentation continue des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) entre 2014 et 2016 mais un ralentissement entre 2016 et 2018. Ces cinq dernières années ont cependant été marquées par la mise sur le marché d'innovations majeures qualifiées de « révolutions thérapeutiques » et porteuses d'espoirs inédits, que ce soit dans le domaine du cancer, avec l'immunothérapie et les thérapies géniques, ou de l'hépatite C.

Ces premiers éléments décrivent le changement de paradigme qu'est en train de vivre l'innovation thérapeutique depuis quelques années. Si la seconde partie du XX^e siècle a été dominée par la découverte de médicaments chimiques (on décrit cette période comme l'ère des médicaments « *blockbusters* », des médicaments susceptibles de traiter une large population comme les statines pour l'excès de cholestérol, les bêtabloquants pour les maladies du cœur, les inhibiteurs de la pompe à protons en gastro-entérologie, les antirétroviraux dans le cas du VIH...), la fin du XX^e siècle et le XXI^e siècle ont initié **le virage des médicaments biologiques et des thérapies géniques**. On parle de médicaments « de spécialité », distribués majoritairement à l'hôpital et s'adressant de plus en plus souvent à des populations réduites. Leur proposition de valeur s'exprime davantage en termes de « guérison » voire « d'éradication » de certaines pathologies, là où les médicaments *blockbusters* ont permis majoritairement de vivre plus longtemps et en meilleure santé avec une maladie chronique (diabète, cholestérol, insuffisance cardiaque). Ce changement de paradigme de l'innovation thérapeutique intervient également dans un contexte économique et social qui se durcit.

Sur le plan économique, la question du financement de l'innovation de plus en plus prégnante

La question du financement de l'innovation se pose sous un nouveau jour avec l'arrivée de médicaments onéreux dans une période de forte contrainte budgétaire. Un certain nombre de facteurs sociodémographiques, comme le vieillissement de la population, contribuent à une **augmentation tendancielle des dépenses de santé**. À titre d'exemple, les cancers sont aujourd'hui le troisième poste de dépenses de l'Assurance maladie. Or, le rapport sur l'innovation du Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie¹² souligne en s'appuyant sur l'Institut National du Cancer que « *les projections démographiques conduisent toutes choses égales par ailleurs à estimer un accroissement du nombre de cas de 20 % chez les plus de 75 ans ce qui porterait le nombre de nouveaux cas diagnostiqués à 135 000 en 2025 (contre 112 000 en 2012) dans cette tranche d'âge* ». En parallèle, l'incidence des maladies chroniques augmente : la France compte environ 10 millions de malades pris en charge pour une Affection Longue Durée (ALD) de type diabète¹³, Alzheimer ou insuffisance cardiaque. Cette problématique de financement de l'innovation « sous contraintes » s'inscrit également dans un **contexte de compétition internationale pour l'attractivité de la recherche et de la production**, mêlant ainsi enjeux de santé publique et politique industrielle.

¹² Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM), Innovation et système de santé, 2016.

¹³ La France compte désormais plus de 10 millions de malades chroniques, Solveig Godeluck, Les Échos, 31 décembre 2016, <https://www.lesechos.fr/2016/12/la-france-compte-desormais-plus-de-10-millions-de-malades-chroniques-224991>, consulté le 31 mai 2018.

Sur le plan social, le rôle des patients en pleine mutation

On assiste à un double mouvement dans la société : **l'évolution de la place du patient dans les processus de régulation et une défiance croissante de la population envers les industriels, les autorités de santé et la rationalité scientifique.** Mieux informés et de plus en plus experts, les patients souhaitent être davantage écoutés et revendiquent d'être mieux représentés, comme c'est le cas aujourd'hui au sein des autorités de santé. Leurs actions se structurent à travers de multiples associations qui se positionnent comme des **acteurs désormais incontournables des débats sur la régulation des médicaments.** Au même moment, on constate que la confiance des citoyens envers les autorités de santé et la rationalité scientifique est mise à mal par une succession de polémiques sanitaires et de campagnes « anti-médicaments » ou « anti-vaccins ». À titre d'exemple, un sondage récent réalisé par l'institut Gallup¹⁴ auprès de 144 pays a placé la France en haut du palmarès des pays les plus sceptiques en matière de vaccination.

7

Un modèle de régulation des médicaments innovants mis en débat

La question de la maîtrise des dépenses de santé et son corollaire, celle des dépenses de médicaments, existent depuis de nombreuses années dans le débat public. Déjà en 1995, Alain Juppé annonçait dans son discours de politique générale un certain nombre de

¹⁴ Le Parisien, Vaccins : les Français champions du monde de la méfiance, 19 juin 2019, <http://www.leparisien.fr/societe/vaccins-les-francais-champions-du-monde-de-la-mefiance-19-06-2019-8096607.php>, consulté le 16 juillet 2019.

mesures pour développer les médicaments génériques et donner la possibilité « *aux pharmaciens de distribuer exactement la quantité de médicaments nécessaire au traitement prescrit, afin de limiter le gaspillage et les abus* ». Ainsi, **la maîtrise du budget médicament a longtemps été traitée sous le prisme de la pénétration des génériques et de la réduction des volumes de consommation des médicaments**, les Français étant souvent décrits comme « les plus gros consommateurs de médicaments d'Europe »¹⁵. Très technique et complexe, la question du prix des médicaments et des mécanismes de régulation de ces derniers n'est arrivée que très récemment dans le débat public, avec la mise sur le marché de plusieurs thérapies entre 2012 et 2015 à des niveaux de prix qui ont choqué l'opinion et certaines organisations non gouvernementales¹⁶ ou, plus récemment, la mise sur le marché des traitements innovants contre l'hépatite C ou des immunothérapies contre le cancer. **La question du « prix » a ensuite fait émerger celle de « l'accès »** ; plusieurs associations de patients et professionnels de santé se sont mobilisés, chacun confrontés à des enjeux spécifiques¹⁷.

Notre système de régulation doit en effet concilier des problématiques qui semblent à certains égards antagonistes ;

¹⁵ France Info - Le vrai du faux, « Les Français sont les plus gros consommateurs de médicaments » ?, https://www.francetvinfo.fr/replay-radio/le-vrai-du-faux/les-francais-sont-les-plus-gros-consommateurs-de-medicaments_1776797.html, consulté le 24 juillet 2019.

¹⁶ On retient ces dernières années trois initiatives fortes : la campagne #leprixdelavie de l'ONG Médecins du Monde, l'appel des 110 oncérologues et la pétition de la Ligue contre le cancer.

¹⁷ C'est le cas notamment de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (af3m) qui constate que « *la plupart des médicaments concernés sont dès à présent commercialisés dans d'autres pays Européens* » et dénonce le fait qu'en « *matière d'accès aux médicaments innovants, notre pays est dans une situation de décrochage* ».

- d'une part, **l'accès éthique des patients aux traitements dans les meilleures conditions possibles** : accès pour le plus grand nombre, de façon égalitaire sur l'ensemble du territoire, dans des délais raisonnables et en parfaite condition de sécurité ;
- d'autre part, **un système de financement qui est contraint** et doit permettre d'inciter à l'innovation tout en préservant notre système de santé solidaire.

Un débat devenu mondial

Au-delà des débats nationaux, la question se pose aussi à un niveau européen et international. À plusieurs reprises, le Parlement européen s'est en effet saisi de cette question. En 2011, il a d'ailleurs adopté une « *résolution sur la réduction des inégalités de santé dans l'UE* ». Il y appelait les États membres à adapter leurs modes de tarification afin de garantir l'accès aux soins pour tous les patients et proposait l'étude de modèles de remboursement et de tarification différenciée des produits pharmaceutiques afin de réduire leur coût. Aujourd'hui, **la fixation des prix reste toujours la prérogative exclusive de chaque État membre.**

En 2016, la question de la mise en place de mécanismes de régulation communs avait aussi été mise sur la table par la France à l'occasion du G7 des ministres de la Santé au Japon. Les États-Unis, par la voix de Donald Trump, réitérèrent une critique récurrente selon laquelle les autres pays, notamment européens, adopteraient un comportement de « passager clandestin » en profitant des prix élevés aux États-Unis pour négocier des prix plus bas auprès des laboratoires. La commission du Sénat américain s'est penchée sur

la question, partant du constat que les prix étaient trop élevés sur le territoire américain¹⁸.

Les questions auxquelles ce rapport entend répondre

Après avoir travaillé sur la question de l'innovation en santé dans le rapport « *Innovation en santé : soignons nos talents*¹⁹ », l'Institut Montaigne a souhaité approfondir la question de l'économie du médicament innovant.

La **première ambition** de ce rapport est celle de la **pédagogie**. Avant même de poser la question des éventuelles limites de notre système de régulation du médicament, une partie entière du rapport est consacrée à l'**explicitation des termes des débats sur les médicaments innovants et à la mise à plat des mécanismes de régulation**. Cette partie définira le panorama général, le modèle de développement des médicaments innovants et les mécanismes de régulation français.

La **seconde ambition** de ce rapport est d'essayer d'objectiver et d'analyser un certain nombre d'affirmations qui circulent dans le débat public. Elle est articulée autour de deux grandes séries de questions :

1. Sommes-nous réellement en train de vivre un changement de paradigme de l'innovation thérapeutique ? L'innovation est-elle

¹⁸ Reuters, « U.S. senators tell drug company executives pricing is 'morally repugnant' », <https://www.reuters.com/article/us-usa-congress-drugpricing/senators-tell-drug-company-executives-pricing-is-morally-repugnant-idUSKCN1QF1WC>, consulté le 28 mars 2019.

¹⁹ Institut Montaigne, *Innovation en santé : soignons nos talents*, 2018.

en train de « changer de nature » comme l'affirment certains industriels ? Les modalités de développement et les coûts de R&D pour mettre sur le marché un médicament ont-ils augmenté ?

2. **Notre modèle est-il toujours adapté au contexte contemporain de l'innovation thérapeutique ?** Y a-t-il un problème d'accès aux médicaments innovants ? Sommes-nous confrontés à un problème de soutenabilité budgétaire ? Notre pays est-il toujours attractif dans la compétition mondiale de l'innovation ?

Enfin, la **troisième ambition** de ce rapport est de formuler **une dizaine de recommandations pour nourrir et faire avancer le débat**. Certaines ont déjà été soulevées ou proposées, mais il nous a paru utile de les renouveler. D'autres vont plus loin ou mettent en lumière les enjeux qui nous paraissent les plus essentiels. Dans un souci de pragmatisme, nous avons voulu distinguer dans cette troisième partie les propositions qui semblent pouvoir s'appliquer rapidement (dès la prochaine loi de finances par exemple) de celles qui pourraient trouver des applications à moyen ou long terme.

SYNTHÈSE DES PROPOSITIONS

La mise en place rapide de réformes devra permettre de (ré)concilier deux objectifs : l'égal accès pour tous les patients aux traitements, dans les meilleures conditions possibles et la préservation de notre système de santé solidaire, grâce à des nouveaux modes de financement de l'innovation.

Les mesures à prendre rapidement pour accélérer l'accès à l'innovation pour les patients

Proposition 1 : mettre en œuvre la réforme de l'évaluation des médicaments

Profiter de cette réforme engagée en 2015 pour améliorer la lisibilité et la pertinence des critères d'évaluation des médicaments (meilleure prise en compte de la qualité de vie et de l'impact sur l'organisation des soins, clarification des bénéfices attendus par pathologie), mieux réévaluer les médicaments entre eux à l'arrivée de nouvelles innovations et pouvoir orienter la négociation des prix vers des accords conditionnels aux résultats d'études en vie réelle.

Proposition 2 : mettre en place une procédure d'évaluation prioritaire à partir de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), pour les produits ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Sur le modèle du label américain « *breakthrough therapy* » (« traitement révolutionnaire »), rendre possible la priorisation des dossiers concernant des médicaments supposés innovants au sein des autorités chargées de l'évaluation et de la négociation du prix. L'objectif serait *a minima* de tenir les délais de 180 jours de la directive européenne, voire de les réduire davantage pour ces médicaments.

Proposition 3 : réformer à l'hôpital les critères d'inscription sur la « liste en sus » et adapter plus régulièrement les tarifs des groupes homogènes de séjour

Revenir à l'objectif initial de la « liste en sus », qui est un dispositif de prise en charge des médicaments innovants souvent coûteux mais dont l'usage n'est pas systématique pour tous les patients. Une réforme récente a, de fait, réduit les possibilités d'accès à certains traitements que les établissements doivent désormais financer sur leurs ressources propres, ce qui a créé des situations d'inégalité d'accès. En contrepartie, permettre une gestion plus dynamique de cette « liste en sus » en radiant les traitements plus anciens et en ajustant de manière plus flexible les tarifs hospitaliers quand un produit quitte cette liste.

Proposition 4 : faire de l'attractivité de la France en matière de recherche clinique et de production biopharmaceutique une priorité économique

Accentuer les efforts autour de plusieurs axes prioritaires : réduire les délais de mise en place des essais cliniques, fluidifier les liens entre acteurs publics et privés, développer des passerelles professionnelles entre le monde universitaire et les entreprises et encourager le développement de centres de production pharmaceutique d'avenir.

Les réformes à mettre en œuvre à moyen terme pour fluidifier le dialogue entre les acteurs

Proposition 5 : améliorer le fonctionnement de la Haute Autorité de Santé (HAS)

Réduire les délais administratifs de traitement des dossiers, renforcer l'expertise médico-scientifique de la HAS et développer ses compétences en matière de médico-économie, à travers trois axes :

- mieux valoriser et professionnaliser le rôle des experts de la Commission de la Transparence tout en dépassant la défiance vis-à-vis des liens d'intérêt passés ;
- redéfinir et élargir les missions de la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) pour faire des études médico-économiques un véritable outil de pilotage de la dépense ;
- augmenter les ressources et les moyens de la HAS par l'augmentation des dotations de l'État et de la contribution des entreprises.

Proposition 6 : assurer un pilotage pluriannuel de l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM)

Le pilotage stratégique de l'ONDAM, voté chaque année par le Parlement dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale, ne tient pas suffisamment compte des enjeux de long terme et reste structuré selon une logique de sous-enveloppes plus ou moins fermées. Un pilotage pluriannuel pourra apporter plus de visibilité aux acteurs, leur donner plus de flexibilité et permettre la fongibilité des enveloppes.

Proposition 7 : expérimenter de nouveaux modèles de financement en s'appuyant sur des registres de vie réelle

Un nombre croissant de médicaments destinés à un nombre réduit de patients arrive sur le marché. Afin de gérer le risque financier et s'adapter aux nouveaux modèles d'innovation, il est urgent de favoriser des modèles de financement innovants, en particulier la définition de prix par indication et le développement du paiement à la performance, c'est-à-dire la fixation d'un prix conditionnel qui serait révisé en fonction des résultats postérieurs à la mise sur le marché. Pour y parvenir, les données de vie réelle et le développement du *Health Data Hub* seront indispensables.

Proposition 8 : assurer la prise en charge des médicaments qui revendiquent un caractère innovant dès l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Sur le modèle allemand, mettre en place un mécanisme de mise sur le marché d'un médicament dès l'obtention de son AMM, avec une prise en charge immédiate par l'Assurance maladie. Un tel mécanisme concernera les médicaments revendiquant une amélioration du service médical rendu élevée, notamment les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Au bout d'un an, l'évaluation sur la base des essais cliniques, des données ATU et des données de vie réelle permettra d'évaluer définitivement le médicament et d'ajuster son prix (voire l'accès au remboursement) en fonction des conclusions.

Proposition 9 : promouvoir le développement d'outils numériques d'aide à la prescription afin d'améliorer le bon usage des innovations thérapeutiques

Étant donné les enjeux budgétaires importants liés au bon usage des médicaments et avec l'actualisation plus régulière des stratégies thérapeutiques, le développement d'outils numériques d'aide à la prescription pourrait présenter un intérêt majeur. L'objectif n'est pas de contraindre les prescriptions des médecins mais de leur fournir un guide afin qu'ils puissent bénéficier des recommandations les plus actualisées et prescrire les médicaments les plus pertinents pour un patient donné. Ces mêmes outils pourraient être utilisés pour mesurer l'observance et collecter des données de vie réelle.

Les projets à lancer à long terme afin d'assurer un meilleur pilotage politique de l'innovation

Proposition 10 : réunir une fois par an responsables politiques et administratifs, autorités de santé, patients, professionnels de santé et laboratoires pharmaceutiques pour favoriser les arbitrages politiques

Ce rendez-vous aurait pour objectif d'assurer un pilotage stratégique de l'innovation en santé tenant compte des grands objectifs de santé publique et des innovations sur lesquelles les laboratoires travaillent. Il permettrait ainsi d'aligner les pouvoirs publics en matière de politique du médicament sur le long terme, tout en endossant politiquement ces grands choix de société.

Proposition 11 : créer un écosystème et des financements favorables à l'émergence de grandes entreprises françaises de biotechnologie capables de prendre le relais de la recherche publique pour développer les innovations

En France, les *biotechs* prometteuses sont en mesure de lever des fonds à un stade précoce de leur développement, mais à moyen-terme, il leur est plus difficile d'accéder à des financements plus importants. Ces contraintes rendent la France moins attractive. Pour inverser cette tendance, plusieurs leviers sont possibles :

- développer des fonds d'investissement de capital-risque spécialisés dans les entreprises à des stades de développement avancés ;
- inciter les investisseurs institutionnels à parier davantage sur le capital-risque dans le domaine des sciences de la vie.

Proposition 12 : se doter à l'échelle européenne d'outils de pilotage de l'innovation en santé cohérents en mutualisant l'évaluation et en partageant l'information

L'objectif serait d'inciter les pays membres de l'Union européenne à collaborer autour de quatre axes complémentaires :

- l'accélération des réflexions autour d'une politique européenne d'évaluation de l'efficacité comparative des médicaments avec le *Health Technology Assessment* (HTA) ;
- la mise en place d'un *horizon scanning* européen de l'innovation en santé, c'est-à-dire une vision prospective des innovations à venir ;
- l'harmonisation des méthodologies d'impact budgétaire au niveau européen ;
- la création d'un *Health Data Hub* européen afin d'agréger les données de vie réelle.

ÉTAT DES LIEUX

1.1. Médicament innovant : de quoi parle-t-on ?

1.1.1. Qu'est-ce qu'un médicament ?

1.1.1.1. La définition réglementaire du médicament et ses implications

En France, du point de vue de l'article L5111-1²⁰ du Code de la santé publique (CSP), « *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*** ».

Un produit qui rentre dans la catégorie « médicament » est alors immédiatement encadré par une réglementation stricte à trois niveaux.

- Son **autorisation de mise sur le marché (AMM)** : dans chaque pays, avant commercialisation, un médicament doit obtenir une AMM. En France, cette dernière est délivrée par l'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

²⁰ Code de la santé publique - Article L5111-1.

qui est en charge d'évaluer le rapport bénéfices / risques du produit. Il existe plus communément aujourd'hui une procédure centralisée au niveau européen au sein de l'**European Medicines Agency** (EMA). Après la mise sur le marché, l'ANSM possède aussi une mission importante de pharmacovigilance qui a été renforcée au fil des crises sanitaires successives (création de l'Agence du médicament à la suite de l'affaire du sang contaminé en 1993 ; transformation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Afssaps – en ANSM à la suite de la crise Mediator de 2009²¹).

- Son **circuit de distribution** : en France, il est constitué exclusivement d'officines de pharmacie (qui s'approvisionnent auprès de grossistes-répartiteurs) et de pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé (qui s'approvisionnent essentiellement auprès des fabricants directement). On peut aussi distinguer les médicaments à prescription médicale facultative (PMF) et ceux à prescription médicale obligatoire (PMO), ces derniers ne pouvant être délivrés sans ordonnance d'un professionnel de santé. Depuis 2013, certains médicaments à PMF peuvent être vendus sur des sites internet obligatoirement adossés à une pharmacie « physique » et après avoir bénéficié d'une autorisation particulière d'une Agence Régionale de Santé (ARS).
- Son **prix** : un médicament est aussi un objet économique, diversement régulé selon les pays. En France, c'est le **Comité Économique des Produits de Santé** (CEPS) qui fixe le prix des médicaments remboursables aux assurés sociaux après négociation avec le laboratoire pharmaceutique. **Le prix trouve son équilibre**

²¹ Le Figaro, *L'affaire Mediator en six questions*, <http://sante.lefigaro.fr/article/l-affaire-mediator-en-six-questions/>, consulté le 23 juillet 2019.

entre besoins sanitaires et contraintes de financement. Son exploitation commerciale est protégée par un brevet comme nous le détaillerons ensuite.

Plusieurs degrés de précision pour présenter un médicament

On distingue les « spécialités pharmaceutiques » des « préparations magistrales, hospitalières ou officinales ». Les premières sont des médicaments fabriqués industriellement, les secondes sont généralement réalisées directement par une pharmacie pour des besoins spécifiques.

Les spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différents noms :

- le **nom scientifique** de la molécule qui compose le médicament (substance active), il est celui qui fait référence dans les travaux de recherche ;
- la **dénomination commune internationale** (DCI) – ou « nom générique » – est attribuée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
- le **nom commercial** - la « marque » du médicament - défini par le laboratoire pharmaceutique, il peut être différent d'un pays à l'autre.

Sur une boîte de médicaments, le nom commercial doit être accompagné de celui de sa substance active ainsi que du dosage de la molécule. La boîte comporte d'autres informations comme les pictogrammes d'information, les conditions de délivrance (avec ou sans ordonnance), les conditions de conservation et la date de péremption.

1.1.1.2. La propriété intellectuelle des médicaments : les droits de brevet

Les coûts de recherche pour mettre au point un médicament sont massifs, mobilisant des capitaux importants sans que l'investisseur soit sûr du retour sur investissement, qui ne sera pas, dans tous les cas, immédiat²². Les coûts de production sont en général beaucoup plus faibles, rendant relativement accessible économiquement le développement d'une copie. Pour répondre à ce problème, comme dans tous les autres domaines industriels, le **brevet vient garantir la propriété intellectuelle pendant 20 ans à compter de son dépôt**²³. Il est construit comme un mécanisme d'incitation à l'innovation pour les laboratoires pharmaceutiques : « *les laboratoires pourront [...] tirer profit de cette situation [de monopole] en pratiquant des prix élevés qui leur permettront de couvrir les coûts de recherche et développement*²⁴ ». La plupart des médicaments ont un cycle de vie qui excède les 20 ans, laissant alors la place à l'arrivée des médicaments « génériques » ou « biosimilaires » (le médicament d'origine est alors qualifié de princeps)²⁵.

²² Cavalan Q. et Hazan M., « Prices, patents and access to drugs: view on equity and efficiency in the global pharmaceutical industry », *Revue française des affaires sociales*, 2018, vol. 3, p. 254.

²³ Depuis l'Accord de Marrakech du 15 avril 1994 instituant l'Organisation mondiale du commerce et le harmonisant les règles de la propriété intellectuelle autrefois variables d'un pays à l'autre.

²⁴ Wittwer J., « Le rôle de l'évaluation économique dans la régulation des prix des médicaments innovants protégés par des brevets », *Revue française des affaires sociales*, 2018, vol. 3, p. 14.

²⁵ La législation européenne distingue les médicaments « génériques », copies légales de produits « chimiques », des médicaments « biosimilaires », copies légales de médicaments issus des biotechnologies qui sont généralement plus complexes que les médicaments « chimiques ».

Le brevet est en général **déposé dès la phase de recherche fondamentale et protège la molécule tout au long de son processus de développement**, qui peut durer jusqu'à 15 ans avant la mise sur le marché du médicament. Dans ces conditions, cela ne laisserait à l'entreprise propriétaire du médicament qu'une période très limitée pour exploiter commercialement sa découverte jusqu'à l'expiration de son brevet. Pour prendre en compte cette caractéristique spécifique du médicament (cycle de développement et délais d'enregistrement particulièrement longs), il existe des dispositifs de protection complémentaires différents d'un pays à l'autre. L'Union européenne a notamment mis en place un certificat complémentaire de protection (CCP)²⁶ qui permet d'étendre la protection du brevet : (i) de cinq années supplémentaires si l'AMM est obtenue plus de dix ans après le dépôt du brevet, (ii) du nombre d'années nécessaires à assurer une exploitation du brevet pendant 15 ans maximum si l'AMM est obtenue moins de dix ans après le dépôt du brevet²⁷. **À la tombée du brevet dans le domaine public, la molécule sera « générique », réduisant les profits de la firme innovante par effet de concurrence et de baisse de prix sur l'ensemble de la classe thérapeutique. Le résultat de la recherche est valorisé pendant un certain temps, mais de façon limitée pour qu'un cercle vertueux de course à l'innovation s'engage.**

²⁶ « Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments ».

²⁷ Exemple : si l'AMM est délivrée huit ans après le dépôt du brevet, le brevet peut protéger le médicament pendant 12 ans supplémentaires (soit un total de $8 + 12 = 20$ ans) et le CCP ne peut excéder une durée de trois ans (soit un total de $12 + 3 = 15$ ans d'exploitation commerciale).

Des modèles alternatifs au brevet ?

Le modèle de protection de la propriété intellectuelle par brevet est régulièrement remis en cause en ce sens qu'il procure un droit de propriété privée sur ce que certains considèrent comme un bien commun, la connaissance. Ce débat, d'autant plus vif lorsqu'il touche à des innovations dans le domaine de la santé, a conduit à des réflexions autour de modèles alternatifs²⁸ :

- un **concours d'innovation**, où une récompense est fixée à l'avance pour flécher la recherche privée dans une certaine direction, tout en supprimant l'incertitude sur le coût pour le payeur ;
- un **rachat de licence** par l'État qui place, moyennant une somme d'argent, le brevet dans le domaine public, à la fois pour la production et pour les recherches cliniques ultérieures²⁹. Cela supprime également l'incertitude sur la période de mise sur le marché pour l'industriel ;
- un **financement public de la recherche et développement** et un paiement forfaitaire pour l'entreprise à l'origine de l'innovation.

Ces approches, bien qu'intéressantes et originales, n'ont pas eu beaucoup d'écho. Il est en effet difficile de prévoir leur impact sur l'industrie et l'innovation pharmaceutique. **À l'inverse, le système brevet / monopole temporaire / « générication »** a fait ses preuves par le passé. Dans ce contexte, la question du prix est déterminante, s'agissant du principal paramètre, avec la durée de commercialisation, à faire varier dans ce modèle.

²⁸ Voir à ce sujet Baker D., « Drugs are Cheap: Why Do We Let Governments Make Them Expensive? », 2017, et Vandenberg P., « Future scenarios about drug development and drug pricing », 2016.

²⁹ Le cas le plus extrême, mentionné par le Code de la Propriété intellectuelle, concerne la « licence d'office » qui peut être accordée lorsque la protection par un brevet est contraire au bien commun. Ainsi, l'État a d'une certaine manière la possibilité de passer outre le brevet afin de faire fabriquer par un tiers une copie du médicament.

1.1.1.3. La difficulté de définir le prix d'un médicament

Dans une économie de marché traditionnelle, le prix reflète l'adéquation entre offre et demande. **Le médicament est cependant un bien spécifique** à plusieurs égards :

- la mise sous brevet confère à la firme un monopole sur le produit, rendant la concurrence par les prix impossible ou imparfaite ;
- il est fortement socialisé (remboursé par les assurances publiques et privées, notamment en France) et la demande ne provient donc pas directement de la propension du consommateur final à financer l'achat ;
- c'est un produit de santé dont l'existence même rend son accès et sa consommation nécessaires à une partie de la population. Pour des raisons éthiques, il est difficile de concevoir qu'un médicament efficace puisse exister mais que certains patients ne puissent y accéder pour des raisons économiques.

Le prix du médicament comporte donc un paradoxe intrinsèque. D'une part, il doit **permettre un accès éthique, c'est-à-dire au plus grand nombre**, tout en préservant **la soutenabilité budgétaire de nos systèmes de santé** : cela milite pour un prix bas. D'autre part, il doit aussi permettre **d'inciter à l'innovation, tout en prenant en compte les coûts de recherche et développement** pour permettre les investissements futurs. Résoudre ce paradoxe relève des États et des tiers payeurs.

Si dans la pratique, le prix est le plus souvent le fruit d'une négociation entre le fabricant et le ou les payeur(s) selon les pays, plusieurs approches théoriques peuvent guider la réflexion autour du « juste prix³⁰ » du médicament.

- **La tarification par les coûts de production (*cost-based*)** : une idée bien connue du grand public est celle de la tarification par les coûts de production, qui est **centrée sur l'offre**. Dans l'économie de marché, la concurrence imparfaite permet à la firme de fixer le prix à un niveau supérieur aux coûts de production, ce niveau s'ajustant en fonction des concurrents. Par analogie, dans le cas du médicament (où cette concurrence est très limitée voire inexistante pour un produit donné encore sous brevet), il s'agit d'ajouter à ces coûts une marge « raisonnable » pour construire le prix. Cette marge doit permettre à l'entreprise de réaliser des profits et ainsi de poursuivre son activité, générant de nouvelles innovations thérapeutiques, tout en maîtrisant les dépenses pour la collectivité. Cette approche a prévalu lors de la mise en place de la protection sociale, à partir de 1948³¹.

Les **coûts de production** varient en fonction de la nature des médicaments : si le coût de production des médicaments chimiques est marginal, ils sont plus importants pour les médicaments biologiques (à l'instar des hormones ou des anticorps monoclonaux) ou les vaccins. Pour les médicaments de thérapie génique (comme

³⁰ Pour des compléments sur ce sujet, voir Le Pen C., « Existe-t-il un "juste prix" du médicament ? », *Revue française des affaires sociales*, 2018, vol. 3, p. 15.

³¹ Benoît C. et Nouguez É., « De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948 », *Revue française des affaires sociales*, 2018, vol. 3, p. 91.

les CAR T-Cells³²), les coûts de production sont aujourd'hui très significatifs. Mais pour les médicaments, la règle générale est que **les coûts de production restent minimes en comparaison aux coûts de recherche et développement.**

L'approche *cost-based* induit cependant des effets pervers : elle incite à l'inefficience, car l'entreprise est d'autant plus récompensée que ses coûts apparaissent élevés. Une entreprise pourrait alors multiplier des investissements de façon artificielle dans la production, avec l'assurance d'obtenir un profit supplémentaire. Il est par ailleurs difficile en pratique de mesurer avec précision les coûts nécessaires attribuables à un produit donné, en particulier pour une industrie mondialisée comme l'est celle du médicament. Enfin, cette approche pourrait conduire à accorder des prix élevés à des médicaments coûteux à produire techniquement mais de faible utilité thérapeutique, sans apport significatif par rapport aux thérapeutiques existantes.

De façon alternative, les bénéfices effectués par les laboratoires pharmaceutiques pouvant faire polémique, il a parfois été proposé de **limiter leur taux de profit**. Un tel mécanisme a d'ailleurs été utilisé - de façon limitée - par le PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation System*) au Royaume-Uni (voir détails partie 1.2.3.3.). Cette approche, similaire à celle de la « **marge raisonnable** », est critiquable au même titre et son abandon avait été recommandé par l'*Office of Fair Trading* anglais³³. Il a cédé la place depuis janvier

³² Cellules capables d'attaquer directement les cellules cancéreuses : des cellules immunitaires prélevées sur le patient (les lymphocytes T) sont modifiées génétiquement en laboratoire afin de les munir d'un récepteur « CAR » capable d'identifier et de détruire les cellules cancéreuses. D'abord développées dans la leucémie aiguë chez l'enfant, ce type de traitement se développe dans différents cancers du sang chez l'adulte.

³³ Cette organisation a aujourd'hui été remplacée par la *Competition and Markets Authority* (CMA).

2019 à un autre dispositif, le « *Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access* » qui abandonne ce principe de régulation par les profits.

- **L'approche par les coûts de développement** : cette approche permet de mettre en valeur l'importance de valoriser les coûts de la R&D passée (celle ayant permis l'élaboration d'un médicament mais également celle n'ayant pas abouti), tout en solvabilisant les investissements et donc l'innovation future. La recherche scientifique est en effet un processus particulièrement coûteux, étalé dans la durée et au rendement aléatoire. A l'échelle mondiale, si les revenus générés s'avéraient trop faibles par rapport aux dépenses nécessaires à l'innovation, cela pourrait détourner les capitaux du secteur pharmaceutique.
- **L'approche par la valeur (*value-based pricing*)** : cette approche est axée autour de la notion de demande. Elle considère que **le prix doit refléter l'utilité que le produit confère au consommateur et à la société dans son ensemble**. En l'occurrence, la valeur thérapeutique du médicament pour le patient constitue alors le déterminant principal du prix. Dans ce contexte, il s'agit de définir au mieux les critères rentrant en compte dans l'évaluation de cette valeur, gravitant autour du concept de **service médical rendu**, et **d'évaluer au mieux les bénéfices induits par ce nouveau médicament**, notamment au regard des traitements déjà existants (amélioration du service médical rendu). La qualification du service médical rendu est une problématique complexe sur les plans méthodologique et statistique. Cette démarche, qui fournit des incitations vertueuses à l'industriel, en récompensant mieux les innovations les plus bénéfiques à la population, est de plus en plus favorisée. Mais il est important de noter qu'elle ne peut

s'appliquer qu'aux innovations. En effet, des médicaments anciens (par exemple la Metformine dans le diabète de type II) ont une valeur thérapeutique importante tout en ayant des prix très bas en raison de leur ancienneté et de la concurrence des génériques.

Si l'on élargit le concept de valeur à la somme de toutes les externalités pouvant être engendrées par le médicament, l'impact sur l'organisation du système de santé ou la situation socio-économique à une échelle plus macroéconomique peuvent également être examinés. Si un médicament a évidemment un apport direct sur la santé des patients, il existe aussi des bienfaits indirects pour la société, en permettant par exemple d'éviter des hospitalisations, des arrêts de travail ou d'autres traitements eux-mêmes coûteux. **La motivation sanitaire est bien entendu prioritaire, mais ces retombées économiques et financières** (à travers les dépenses évitées, les impôts que paiera le patient en mesure de travailler, etc.) **peuvent être incluses dans la notion de valeur ajoutée du médicament.** On intègre alors une approche d'impact budgétaire à la notion de valeur : les bénéfices potentiels peuvent être comparés aux dépenses engendrées, on parle alors de **médico-économie**. Une telle approche peut être menée de façon séparée et utilisée dans la négociation du prix, ou bien jouer un rôle central. Un État peut en effet considérer que le remboursement ne se justifie que si les bénéfices sont à la hauteur de la dépense, quitte à définir des valeurs de référence pour chaque année d'espérance de vie gagnée, comme nous le verrons dans le cas du Royaume-Uni.

En réalité, **la fixation d'un prix n'est jamais l'application *stricto sensu* d'un modèle économique**, mais le fruit d'une négociation entre les industriels et les financeurs. Ces négociations peuvent être formelles et centralisées (comme en France et plus généralement en

Europe), ou informelles et décentralisées (comme aux États-Unis dans le cadre de négociations avec les assureurs). Ainsi, un déterminant important du prix est le rapport de force entre les deux parties dans lequel **l'enjeu des délais d'accès joue un rôle prépondérant**, tant d'un point de vue politique (pression des patients en attente des meilleurs médicaments) que d'un point de vue économique (course contre la montre lancée dès le dépôt du brevet). Parallèlement, **il convient de garder à l'esprit qu'un prix régulé est un signal qui influe** (positivement - c'est le cas pour les médicaments orphelins - ou négativement) **sur les orientations stratégiques des acteurs économiques**. Bien qu'il n'existe pas aujourd'hui de véritable concertation entre pays sur la fixation des prix des médicaments, on observe généralement une relative convergence entre pays de niveau comparable de développement en raison des analyses similaires effectuées par les administrations des différents pays ou des politiques de *benchmarks* internationaux guidant la fixation du prix.

Prix facial et prix net, la difficile comparaison des prix entre pays

Le prix public du médicament, ou prix facial, ne correspond pas au prix réellement payé par l'Assurance maladie. Dans chaque pays, des « **remises conventionnelles** » sont en effet négociées entre le financeur et l'industriel. Ce système permet de négocier un prix public relativement élevé, tout en bénéficiant de **remises protégées par le secret des affaires**. Ces remises sont en France négociées entre les industriels et le Comité économique des produits de santé (CEPS) et versées à l'Assurance maladie. Elles peuvent être fondées sur des accords prix-volume. Il s'agit par exemple d'accorder un certain montant de remise au-delà d'un

nombre de boîtes vendues ou chiffre d'affaires réalisé pour un médicament. Elles peuvent également s'appliquer « à la première boîte », couvrant alors toutes les ventes indépendamment de leur volume.

Les prix publics négociés dans certains pays, dont la France, sont particulièrement suivis sur le plan international et peuvent servir de référence dans la fixation du prix dans d'autres pays, ce qui accentue ce phénomène. L'évaluation des médicaments et la fixation du prix ont en effet un coût administratif, que la comparaison internationale permet d'éviter. Lors de la négociation, « protéger » le prix facial peut ainsi avoir pour l'industriel un effet sur de nombreux pays étrangers.

Les remises induisent une opacité rendant difficile la comparaison des prix des médicaments entre pays. Dahmouh et al.³⁴ montrent dans une étude que **les médicaments sont en moyenne 38 % moins chers en France qu'en Allemagne si l'on considère uniquement le prix facial. En intégrant les remises, cet écart pourrait passer à seulement 6 %.**

Enfin, la comparaison entre pays est rendue complexe par les différences de modes de remboursement, de dosage, de volumes de vente ou d'accès entre pays. Il est difficile par exemple de comparer les prix « libres » américains qui font intervenir de nombreux acteurs publics et privés des prix « régulés » français négociés avec une autorité de santé unique au niveau national.

³⁴ Dahmouh A., Ferretti C., Vergier N., « L'importance des remises dans la comparaison internationale des prix du médicament », *Revue française des affaires sociales*, pp. 269-296, <https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2018-3-page-269.htm>

1.1.2. Qu'est-ce qu'une innovation ? Une multiplicité de définitions

L'objet de ce rapport n'étant pas de faire l'exégèse des théories économiques sur l'innovation, nous nous référerons à une définition donnée par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) dans l'édition 2018 de son Manuel d'Oslo³⁵ : « *Les innovations technologiques de produit et de procédé (TPP) couvrent les produits et procédés technologiquement **nouveaux** ainsi que les **améliorations technologiques importantes** de produits et de procédés qui ont été accomplis. **Une innovation TPP a été accomplie dès lors qu'elle a été introduite sur le marché (innovation de produit) ou utilisée dans un procédé de production (innovation de procédé).** Les innovations TPP font intervenir toutes sortes d'activités scientifiques, technologiques, organisationnelles, financières et commerciales »³⁶.*

34

On retrouve dans cette définition à la fois la notion de **différence** par rapport à un produit ou procédé ancien (nouveau, amélioration) et la notion d'**appropriation** par ses utilisateurs potentiels (introduite sur le marché, utilisée dans un procédé de production). À partir de cette notion d'appropriation, on peut déduire une autre caractéristique de l'innovation : son **rapport coût-bénéfice doit être perçu par l'utilisateur comme positif par rapport aux produits et procédés ultérieurs**. C'est en général ce qui distingue l'invention de l'innovation : l'innovation n'est pas seulement une nouveauté, elle est une nouveauté qui rencontre un marché, est perçue comme un progrès et suscite de **nouveaux usages**.

³⁵ Le Manuel d'Oslo est un guide international édité par l'OCDE afin de proposer les lignes directrices pour collecter et interpréter des données sur l'innovation.

³⁶ OCDE et Eurostat, *Oslo Manual 2018 : Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation*, 4th Edition, collection « Éditions OCDE, Paris/Eurostat, Luxembourg », 2018.

Pour compléter cette définition, nous retiendrons également les notions schumpétériennes de « grappes d'innovations » et de « destruction créatrice ». La première indique que l'innovation « *n'est pas un processus continu : elle se produit par à-coups et apparaît toujours par grappes, car l'entrepreneur pionnier est rapidement et massivement imité* »³⁷. Il existe donc des cycles d'innovation : certaines périodes de l'histoire économique sont marquées par l'émergence et le développement d'innovations majeures (la roue hydraulique, la turbine, l'avion, etc.)³⁸ vite imitées et généralisées. Cette notion permet également de **distinguer les innovations radicales (dites « de rupture ») – innovations pionnières qui bouleversent un marché – des innovations incrémentales qui émergent par grappes à partir des innovations radicales**. La notion de destruction créatrice indique quant à elle que les innovations prennent systématiquement la place d'anciens produits ou procédés : « *le nouveau ne sort pas de l'ancien, mais à côté de l'ancien, lui fait concurrence jusqu'à lui nuire* ». En d'autres termes, l'innovation d'aujourd'hui a pour finalité le remplacement de l'innovation d'hier.

D'où vient l'innovation, comment émerge-t-elle et comment les utilisateurs se l'approprient-ils ? Les processus qui mènent à l'innovation sont décrits de manière plus ou moins complexe selon les modèles. La plupart distinguent trois phases – la **recherche fondamentale**, la **recherche appliquée**, le **développement** et la **diffusion**³⁹ – et soulignent en même temps la porosité et

³⁷ Lakowski-Laguerre O., « Introduction à Schumpeter », *L'Économie politique*, 2006, vol. 29, n° 1, p. 82-98.

³⁸ Schumpeter J., *Capitalisme, socialisme et démocratie*, Un document produit en version numérique par Jean-Marie Tremblay, Professeur de sociologie au Cégep de Chicoutimi., coll. « Première et deuxième parties, chapitres 1 à 14 », 1942.

³⁹ Encaoua D., Foray D., Hatchuel A. et Mairesse J., « Les enjeux économiques de l'innovation. Bilan du programme CNRS », *Revue d'économie politique*, 2004, vol. 114, no 2, p. 133-168.

l'interdépendance entre ces différentes étapes. Nous verrons aussi que différents acteurs – public comme privé – se positionnent tout au long de cette chaîne de l'innovation et que les enjeux du financement, du partage des risques et de la répartition de la valeur tout au long de cette chaîne d'innovation sont au cœur de la construction d'une politique d'innovation efficace, à l'échelle d'une entreprise ou d'un État.

1.1.3. Qu'est-ce qu'un médicament innovant ? L'absence de définition consensuelle

Nous l'avons vu d'emblée, il n'existe pas une définition simple et unique ni pour le terme « médicament » ni pour celui d'« innovation ». Il semble encore plus complexe de s'accorder sur une définition de « médicament innovant » qui ne possède ni définition juridique au niveau national ou européen, ni véritablement de définition économique⁴⁰. Nous constatons plutôt des divergences – parfois importantes – lorsqu'il s'agit d'apprécier le caractère innovant ou non d'un médicament. L'industrie a longtemps été critiquée pour avoir présenté comme des innovations, des médicaments considérés comme des *me-too*⁴¹ (une copie optimisée d'une innovation originelle, qui a toutefois bénéficié d'un développement clinique propre à l'inverse des médicaments génériques) et le régulateur souvent questionné sur sa capacité à reconnaître la vraie valeur d'une innovation.

L'accord-cadre qui régit les relations entre les laboratoires

⁴⁰ Degrossat-Théas A., « Prix, concurrence et régulation : soutien à l'innovation et prix des médicaments à l'hôpital », *Économies et finances. Université Paris Dauphine - Paris IX*, 2013, p. 204.

⁴¹ *Le Nouvel Obs*, Les dessous de l'industrie pharmaceutique, 7 novembre 2011, consulté le 27 mars 2019.

pharmaceutiques et le Comité économique des produits de santé (CEPS) indique quant à lui dans son article 8 que les médicaments innovants sont « *les spécialités s'étant vu reconnaître par la Commission de la Transparence une "Amélioration du Service Médical Rendu" (ASMR) de niveau I à III⁴²* » selon la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS), c'est-à-dire **reconnus comme apportant un progrès thérapeutique majeur, important ou modéré⁴³ ou de niveau IV (mineur) sous certaines conditions⁴⁴**. C'est donc la HAS qui détermine de fait le caractère innovant de chaque produit, au regard de critères qu'elle précise dans sa doctrine⁴⁵ : « *la nouveauté du mécanisme d'action dans l'indication concernée ; et l'existence d'un besoin médical insuffisamment couvert ; et la réponse au besoin médical grâce à une efficacité supplémentaire démontrée et*

⁴² Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem), 2015.

⁴³ Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-smr, consulté le 27 mars 2019.

⁴⁴ Extrait de l'article 8 de la convention Leem-CEPS de 2015 : « Les spécialités s'étant vu reconnaître par la commission de la transparence une ASMR de niveau I à III, à condition que ces niveaux d'ASMR soient applicables aux indications principales retenues par l'AMM pour ces spécialités. Les spécialités s'étant vu reconnaître par la commission de la transparence une ASMR de niveau IV, aux conditions supplémentaires que :

1°) il existe un médicament de comparaison et que le coût de traitement journalier médicamenteux résultant du prix déposé soit au plus égal à celui de ce comparateur. Le Comité se réserve cependant le droit d'accepter des dépôts de prix de produits qui auraient un coût de traitement journalier supérieur à celui du comparateur s'ils démontrent que ce surcoût est au moins compensé par des économies de même montant sur d'autres dépenses de l'Assurance maladie.

2°) le médicament n'ait pas vocation à remplacer un médicament "générique" ou "généricable" à bref délai.

Chaque spécialité relevant des catégories ci-dessus doit avoir recueilli un avis médico-économique de la CEESP, émis dans le respect des délais propres à la procédure accélérée de dépôt de prix et permettant au Comité d'établir les conditions de son efficience. »

⁴⁵ Évaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence, Haute Autorité de Santé, 2018.

cliniquement pertinente pour les patients ». **Ce sont bien ici des critères cumulatifs, la seule nouveauté ne suffisant pas à caractériser une innovation.**

Dans son rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale⁴⁶, la Cour des comptes souligne la différence d'appréciation de l'innovation entre entreprises pharmaceutiques et autorités de santé : « ***Si les avis de la HAS tendent à faire apparaître un déficit d'innovations thérapeutiques, les entreprises pharmaceutiques interprètent la part réduite des nouveaux médicaments à ASMR I à III comme la conséquence d'un durcissement des conditions de reconnaissance des innovations*** ». Certains d'entre eux considèrent également que d'autres critères devraient davantage être pris en compte pour définir ce qu'est un médicament innovant, comme **l'impact sur la qualité de vie, l'observance et l'organisation des parcours de soins.**

Innovation médicamenteuse en cancérologie : étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation – Institut National du Cancer (INCa)

En janvier 2018, l'INCa a publié une étude sur la définition de l'innovation médicamenteuse en cancérologie. À l'aide d'une méthodologie originale, l'Institut a cherché à comprendre s'il existait une définition commune de l'innovation en cancérologie au niveau international. Dix pays/zones géographiques ont été retenus pour l'analyse : l'Australie, l'Allemagne, la Belgique, le

⁴⁶ Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, Cour des comptes, 2017.

Canada, les États-Unis, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni, la Suisse et l'administration de l'Union européenne. Pour faire ressortir **les critères de l'innovation médicamenteuse en cancérologie** selon ces pays, une analyse lexicologique de 30 articles universitaires (*Pubmed* et *Googlescholar*) et une série d'entretiens qualitatifs de 35 experts internationaux (régulateurs, médecins, patients, industriels) ont été menés. De cette étude sont ressortis 17 critères plus ou moins restrictifs.

« Un médicament en cancérologie est considéré comme innovant :

- s'il répond à un besoin médical non ou mal couvert ;
- s'il n'est pas susceptible d'induire des effets sévères pour le patient ;
- s'il est le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique (nouveau mécanisme d'action) ;
- s'il existe des biomarqueurs permettant d'identifier les populations les plus susceptibles de bénéficier de traitement ;
- s'il améliore la survie globale par rapport à l'existant ;
- s'il améliore la survie sans progression par rapport à l'existant ;
- si les résultats d'efficacité du médicament observés dans les essais sont confirmés en vie réelle ;
- s'il augmente la durée de rémission post-traitement pour le patient ;
- s'il améliore la qualité de vie du patient (amélioration de l'autonomie, diminution du trajet et des hospitalisations...) ;
- s'il diminue la durée de traitement pour une performance thérapeutique équivalente ou supérieure ;

- s'il diminue les effets indésirables rencontrés par le patient par rapport aux traitements existants ;
- si, pour un médicament déjà commercialisé, sa place dans la stratégie thérapeutique évolue ;
- s'il s'ajoute à un traitement déjà existant permettant ainsi un gain thérapeutique supérieur ;
- s'il propose une utilisation simplifiée pour le patient grâce à une nouvelle modalité d'administration ;
- s'il s'insère dans une stratégie thérapeutique et offre une ligne de traitement supplémentaire ;
- s'il est coût/efficace ».

La deuxième étape de l'analyse de l'INCa consistait à hiérarchiser ces critères et évaluer le degré de consensus autour d'une éventuelle définition au sein de deux panels d'experts, français et internationaux. L'étude conclut sur **l'absence de définition officielle et à la difficulté d'élaborer une définition commune à toutes les pathologies**, chacune ayant ses critères spécifiques.

L'exercice de hiérarchisation des critères en a fait émerger **deux qui contribuent significativement plus que les autres à la définition de l'innovation thérapeutique : la réponse à un besoin médical non ou mal couvert et l'amélioration de la survie globale**. À l'inverse, l'analyse montre une contribution significativement plus faible de trois autres critères : la notion de coût/efficacité, l'absence d'effet sévère pour le patient et l'évolution du médicament dans la stratégie thérapeutique.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Écart type
S'il répond à un besoin médical non ou mal couvert									● 8,89		1,71
S'il améliore la survie globale par rapport à l'existant									● 8,61		1,63
S'il améliore la survie sans progression par rapport à l'existant							● 7,25				2,16
S'il est le 1 ^{er} médicament d'une nouvelle classe thérapeutique (nouveau mécanisme d'action)							● 7,11				2,28
S'il améliore la qualité de vie du patient (amélioration de l'autonomie, diminution du trajet et des hospitalisations)							● 7,07				1,76
Si les résultats d'efficacité du médicament observés dans les essais sont confirmés en vie réelle							● 7,04				3,14
S'il augmente la durée de rémission post-traitement pour le patient							● 6,79				2,19
S'il diminue les effets rencontrés par le patient par rapport aux traitements existants							● 6,79				1,68
S'il s'ajoute à un traitement déjà existant permettant ainsi un gain thérapeutique supérieur							● 6,64				2,64
S'il existe des biomarqueurs permettant d'identifier les populations les plus susceptibles de bénéficier du traitement							● 6,64				2,21
S'il améliore le taux de réponse par rapport à l'existant							● 6,61				2,11
S'il diminue la durée de traitement pour une performance thérapeutique équivalente ou supérieure							● 6,50				2,50
S'il propose une utilisation simplifiée pour le patient grâce à une nouvelle modalité d'administration						● 5,96					1,89
S'il s'insère dans une stratégie thérapeutique et offre une ligne de traitement supplémentaire						● 5,96					2,45
S'il est coût/efficace					● 5,43						2,11
S'il n'est pas susceptible d'induire des effets sévères pour le patient					● 5,07						2,85
Si pour un médicament déjà commercialisé, sa place dans la stratégie thérapeutique évolue				● 4,79							1,94

Source : rapport de l'INCa⁴⁷.

⁴⁷ INCa, « Innovation médicamenteuse en cancérologie / Étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation ».

Enfin les panels constitués permettent d'identifier quelques différences entre les experts français et les experts internationaux ou entre les différents types d'experts eux-mêmes :

- la France valorise par exemple davantage « *le nouveau mécanisme d'action, les résultats cliniques de survie sans progression et les résultats d'efficacité clinique observés en vie réelle* » alors que **la dimension « *qualité de vie des patients* » n'est pas considérée comme une caractéristique importante de l'innovation thérapeutique.**
- l'INCa note par ailleurs « *une valorisation tendanciellement plus basse des critères par les régulateurs / organismes de financement* » et « *une valorisation particulièrement basse du critère de coût/efficacité par les régulateurs/organismes de financement et les représentants des industriels* », l'approche médico-économique étant aujourd'hui peu considérée par rapport à la valeur clinique d'un produit.

1.2. Le cycle de vie du médicament innovant : développement et mise sur le marché

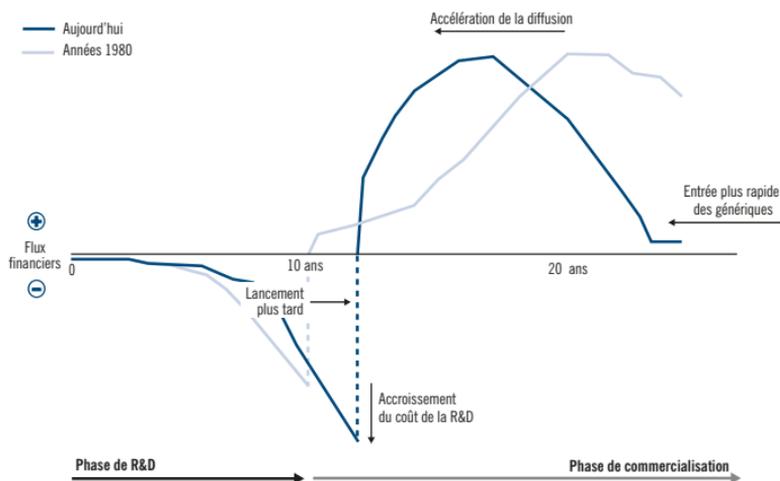
Le cycle de vie d'un médicament sous brevet s'étend sur une très longue période, bien après la chute du brevet (à titre d'exemple, l'aspirine a été commercialisée à la fin du XIX^e siècle et le paracétamol a été introduit en France il y a plus de 60 ans). Jusqu'à la tombée du brevet, le cycle de vie d'un médicament peut se décomposer en trois grandes étapes.

- La première phase est la **phase de recherche et développement**. Elle peut durer entre **10 et 15 ans** et faire intervenir différents acteurs publics et privés, à l'échelle d'un pays et au niveau international.
- La deuxième étape est l'obtention d'une **autorisation de mise sur le marché (AMM)** qui s'étend sur **plusieurs mois**. Elle s'obtient soit **au niveau européen** pour l'ensemble des États membres (procédure centralisée), soit **au niveau national** avec coopération entre les États membres (procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée), soit au niveau purement national. Aux États-Unis, c'est la *Food and Drug Administration* (FDA) qui la délivre pour l'ensemble des États.
- La troisième étape est celle de la **procédure d'évaluation en vue du remboursement et du prix** qui est propre à chaque pays et permet l'exploitation commerciale du médicament selon des modalités **spécifiques à chaque pays également**. Plus que le rapport bénéfice/risque d'un nouveau médicament, il s'agit d'évaluer **l'opportunité d'une prise en charge publique**. Cette évaluation, souvent désignée sous le terme de « *Health Technology Assessment* » (HTA), relève en général d'agences spécifiques, indépendantes des agences d'enregistrement. En France, c'est le rôle de la Haute Autorité de Santé (HAS). Au niveau de l'Union européenne, il existe une directive⁴⁸ qui fixe un cadre commun à l'ensemble des États membres afin que chaque procédure soit transparente, non discriminatoire et bornée dans le temps (délai maximum de 180 jours). Cette étape comprend **l'évaluation du**

⁴⁸ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance maladie.

médicament et sa tarification et peut durer **entre quelques mois et plusieurs années**. L'exploitation commerciale est alors protégée par le brevet jusqu'à son expiration qui fait alors intervenir la concurrence des génériques ou biosimilaires.

Cycle de vie du médicament



Source : Leem.

Dans cette partie, nous nous attacherons à détailler chacune de ces étapes. La troisième – évaluation et tarification – étant spécifique à chaque pays, nous aborderons ici les grandes étapes (notamment les différentes approches qui permettent de définir un prix) avant d'expliquer en détail le modèle français dans la partie 1.3.

1.2.1. Les phases de développement d'un médicament

Avant d'être mis à disposition des patients, le médicament suit un processus de recherche et développement d'une dizaine d'années pour une molécule originale (hors génériques et biosimilaires)⁴⁹. De nombreux acteurs sont mobilisés et interagissent tout au long de ce cycle de développement : institutions publiques (hôpitaux, centres de recherche, etc.), entreprises privées (entreprises de biotechnologie ou « biotechs », laboratoires pharmaceutiques, etc.), autorités administratives (ANSM, HAS, etc.) mais aussi les patients à travers les essais cliniques. En amont, les pistes de recherche se dessinent à l'intersection entre l'état de la science, l'identification des besoins thérapeutiques non ou mal couverts, des priorités de santé publique, ainsi que les orientations stratégiques des entreprises⁵⁰. On peut distinguer **trois grandes phases dans le cycle du médicament : (i) la recherche fondamentale et préclinique**, médicaments testés en culture *via* des simulations informatiques ou sur des animaux, **(ii) la recherche clinique**, médicaments testés sur des patients sains ou malades volontaires et **(iii) l'accès au marché et la pharmacovigilance**, médicaments surveillés dans leurs conditions réelles d'utilisation. Chaque étape poursuit des objectifs précis et mobilise des acteurs différents.

1.2.1.1. La recherche fondamentale et préclinique

La recherche fondamentale permet d'**identifier des concepts ou des mécanismes d'action innovants**. Elle a pour principal objectif la

⁴⁹ Dossier d'information du site internet de l'Inserm, Médicament (développement du), <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>, consulté le 27 mars 2019

⁵⁰ Futura, Le cycle du médicament, <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cycle-medicament-1125/>, consulté le 28 mars 2019.

production de connaissances, c'est-à-dire une meilleure compréhension de l'organisme et des pathologies. Elle n'a pas nécessairement d'application directe mais permet de **faire progresser la science et d'identifier de nouvelles voies de passage pour l'élaboration de potentiels traitements**. Cette recherche fondamentale a essentiellement lieu au sein de laboratoires universitaires publics dont les financements peuvent être à la fois publics et privés. Le processus de recherche fondamentale permet **d'identifier des molécules dont les chercheurs estiment qu'elles pourraient avoir un intérêt thérapeutique**.

Entre la recherche fondamentale et la recherche clinique appliquée à l'homme, s'intercale une phase de tests précliniques qui peuvent être des études *in vitro* (tests sur cellules de culture), *in vivo* (tests sur les animaux) ou *in silico* (modélisation informatique). Elles permettent d'obtenir de premières données pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et d'évaluer la dose maximale tolérable chez l'homme.

En moyenne, sur 10 000 molécules identifiées en recherche fondamentale, 100 sont testées dans des études précliniques et dix sont éligibles aux essais cliniques, pour un médicament finalement commercialisé⁵¹. On compte environ cinq ans de recherche fondamentale et préclinique avant d'entamer la phase des essais cliniques.

1.2.1.2. Les essais cliniques

La recherche clinique consiste à **tester les médicaments directement chez l'homme**. Les objectifs poursuivis sont de s'assurer de la sécurité

⁵¹ Site internet de Celgene, *Cycle de vie du médicament*, <https://www.celgene.fr/recherche-et-developpement/innovation-medicale/capture2-2/>, consulté le 28 mars 2019.

du médicament et de mesurer son efficacité. Les essais cliniques sont essentiellement conduits par des entreprises privées (entreprises de biotechnologie, les « biotechs », et les laboratoires pharmaceutiques) seules ou en partenariat avec des centres de recherche publics. Les essais cliniques sont très contrôlés : en France, avant qu'un laboratoire initie un essai, il est nécessaire qu'il obtienne un avis favorable d'un **Comité consultatif de protection des personnes (CPP)** et une autorisation de l'ANSM.

On distingue classiquement **trois étapes successives de recherche clinique** : les essais de phase I, de phase II et de phase III.

Les essais cliniques de phase I visent à contrôler la tolérance de la molécule chez l'être humain. Ils sont menés sur un nombre très restreint de « volontaires sains », souvent rémunérés et contrôlés pour éviter les abus.

Les essais cliniques de phase II impliquent des patients malades et visent à mesurer l'efficacité de la molécule sur les critères thérapeutiques définis. Cette phase permet aussi de déterminer la dose minimale efficace et d'identifier les effets secondaires majeurs.

Les essais cliniques de phase III sont ceux qui impliquent le plus grand nombre de patients malades en fonction de la pathologie (très peu dans les maladies orphelines, plusieurs centaines en oncologie, plusieurs milliers dans les maladies cardio-vasculaires) et visent à statuer de manière définitive sur **l'efficacité de la molécule en comparaison à un traitement de référence ou à un placebo** lorsqu'aucun comparateur cliniquement pertinent n'existe. Ces essais de phase III s'appuient le plus souvent sur une

méthodologie rigoureuse dite « randomisée en double aveugle » (*Randomized Controlled Trials*) :

- les patients malades sont d'abord sélectionnés selon des critères d'inclusion précis et représentatifs de la population ciblée par le traitement ;
- deux ou plusieurs groupes de patients sont alors constitués de manière aléatoire (« randomisée »), ce sont les bras comparateurs ;
- l'un des deux groupes reçoit la nouvelle molécule, l'autre groupe reçoit le traitement ancien ou un placebo, s'il y a plus de deux groupes les autres reçoivent d'autres traitements ou un placebo ;
- il s'agit d'un double-aveugle puisque ni les patients ni les médecins qui administrent les traitements ne savent à quel groupe ils appartiennent afin d'éviter tout biais dans la mise en œuvre du protocole.

L'analyse des données de ces essais cliniques permet de **vérifier les bénéfices comparés du nouveau traitement par rapport au traitement standard ou au placebo selon des critères définis à l'avance par l'investigateur** (données de morbidité, de survie sans progression, de réduction des événements cardio-vasculaires, etc.) et d'**identifier d'autres risques ou effets secondaires** qui ne seraient pas apparus en phase II. Il y a donc une évaluation de l'efficacité absolue et relative du nouveau traitement et de son rapport bénéfice-risque. Ces trois phases de recherche clinique durent environ cinq ans en moyenne.

Une fois les résultats des essais cliniques publiés, intervient une **phase d'évaluation et d'enregistrement du médicament par les**

autorités administratives jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et la définition des conditions de prise en charge par l'Assurance maladie (prix et remboursement). Ces étapes clés peuvent durer entre un et trois ans.

1.2.2. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

1.2.2.1. Procédure nationale et procédure communautaire

La loi du 11 septembre 1941 instaure en France la nécessité d'obtenir un « visa » avant de prétendre à la commercialisation d'un médicament sur le territoire⁵². Il s'agit de l'ancêtre de l'autorisation de mise sur le marché, ou AMM, créée quant à elle le 4 février 1959⁵³. En France, c'est l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui a longtemps été en charge de délivrer les AMM. Aujourd'hui, cela se passe le plus souvent au niveau européen : l'*European Medicines Agency* (EMA) ou **Agence européenne du médicament, émet un avis et la Commission européenne délivre l'AMM.**

En effet, depuis le 1^{er} janvier 1998, pour un médicament innovant destiné à être commercialisé sur différents marchés européens, il existe une **procédure européenne centralisée**⁵⁴. Le laboratoire dépose

⁵² Bonnemain B., « L'industrie pharmaceutique pendant la Deuxième Guerre mondiale en France. Enjeux et évolution. », *Revue d'histoire de la pharmacie*, 2002, 90^e année, n° 336, 2002 p.629-646

⁵³ IRDES, « La politique du médicament en France : aspects historiques et réglementaires », 2018, p. 171.

⁵⁴ Leem, « Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? » <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>, consulté le 30 mars 2019.

son dossier auprès de l'EMA qui peut émettre un avis favorable **valable dans tous les pays de l'Union européenne.**

D'autres procédures existent encore mais elles sont de moins en moins utilisées aujourd'hui : la procédure de **reconnaissance mutuelle** (l'AMM délivrée par l'autorité compétente d'un État membre peut être étendue à l'ensemble des pays de l'Union européenne), la **procédure décentralisée** (un État de référence est désigné pour conduire l'évaluation pour l'ensemble des pays) et la **procédure purement nationale**, pour les produits commercialisés exclusivement dans le pays concerné.

1.2.2.2. Critères d'évaluation du dossier d'AMM

Cette démarche est à l'initiative de l'entreprise pharmaceutique qui soumet un dossier d'AMM comportant l'ensemble des données collectées au cours du cycle de développement du médicament. **L'évaluation d'un dossier d'AMM consiste à contrôler la qualité, la sécurité d'emploi (absence de nocivité) et l'efficacité d'un médicament.** Une AMM est octroyée si et seulement si le **rapport bénéfice / risque** est jugé favorable par rapport au placebo ou au traitement de référence. Elle est délivrée pour une indication donnée et assortie de conditions de prescription et de délivrance. Concomitamment, un **plan de gestion des risques** (PGR) est mis en place pour certains produits afin de mieux connaître la sécurité d'emploi du médicament en conditions réelles d'utilisation et un certain nombre de rapports réguliers de **pharmacovigilance** sont réalisés.

L'AMM autorise la commercialisation d'un médicament sur le territoire français, voire européen. **Mais en aucun cas elle ne se prononce sur le prix ou le niveau de remboursement que serait prête à**

assumer la solidarité nationale. Ces deux éléments sont la prérogative de chaque État membre et, en France, sont déterminés par deux autorités de santé : la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

L'AMM est accordée pour une indication précise, c'est-à-dire une application thérapeutique bien définie (par exemple pour un type de cancer spécifiquement et pas pour tous les cancers). Une AMM peut toutefois être accordée dans plusieurs indications si le laboratoire a fourni des études cliniques jugées recevables dans chacune d'entre elles. De même, une AMM accordée dans une indication peut être « étendue » ultérieurement à d'autres indications sur la base de nouveaux essais.

Post-AMM : pharmacovigilance et poursuite des essais cliniques

Le développement d'un médicament ne s'arrête pas à l'obtention de l'AMM et d'autres études continuent à être menées.

L'ANSM prévoit un plan de **pharmacovigilance** et un **plan de gestion des risques (PGR)** afin de surveiller « en vie réelle » les potentiels effets secondaires. En effet, en situation réelle, les patients sont plus « complexes » que ceux sélectionnés dans les essais cliniques, ils ont des profils sociologiques plus diversifiés, suivent parfois plusieurs traitements en même temps pour différentes pathologies et peuvent avoir des comportements à risque (consommation de tabac, non-respect de la posologie du médicament, etc.). Des **dispositifs d'alertes** existent afin de repérer rapidement tout effet indésirable dont l'origine suspectée pourrait être l'utilisation d'un médicament. Cette pharmacovigilance est coordonnée au niveau national par l'ANSM mais mobilise aussi

l'échelon local à travers des centres régionaux de pharmacovigilance, ainsi que tous les acteurs de la chaîne de soins : patients, associations de patients, professionnels de santé et entreprises exploitant les médicaments. L'EMA organise et structure également un système de pharmacovigilance au niveau européen.

Les laboratoires pharmaceutiques poursuivent quant à eux leurs **essais cliniques** (dits « essais de phase IV »). On en distingue trois types⁵⁵ : des essais qui visent à confirmer/renforcer des données évaluées avant l'AMM, des **essais comparatifs** afin de déterminer les meilleures stratégies thérapeutiques et/ou d'identifier les biomarqueurs pertinents pour mieux cibler les patients, des **essais exploratoires** pour évaluer l'efficacité du médicament dans d'autres indications.

1.2.2.3. Des mécanismes pour accélérer l'accès aux innovations

Des procédures accélérées

En Europe, nous l'avons vu, les procédures d'AMM sont standardisées et coordonnées par l'EMA. Au sein de cette institution, il existe tout d'abord plusieurs mécanismes qui permettent de traiter de manière prioritaire les innovations thérapeutiques, avec notamment :

- le **programme PRIME** (*Priority Medicines*)⁵⁶ qui apporte un soutien aux industriels pour les médicaments répondant à un besoin non

⁵⁵ Zeitoun J.-D., Ross J.S., Atal I., Vivot A., Downing N.S., Baron G., et Ravaut P., « Postmarketing studies for novel drugs approved by both the FDA and EMA between 2005 and 2010: a cross-sectional study », *BMJ Open*, 1 décembre 2017, vol. 7, n° 12.

⁵⁶ Site internet de l'European Medicines Agency (EMA), <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>, consulté en mars 2019.

satisfait ou présentant des avantages thérapeutiques par rapport à l'existant (meilleurs liens avec les administrations, activités de conseil) ;

- l'évaluation **accélérée**, qui peut être sollicitée par l'industriel pour des médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique : cette procédure permet de réduire le délai maximum à 150 jours au lieu de 210.

Les **États-Unis** font partie des pays qui ont développé le plus de mécanismes accélérateurs ces dernières années. L'agence américaine, la FDA (*Federal Drugs Administration*), a mis en place le label **breakthrough therapy**. Les conditions ne mentionnent pas explicitement le terme de « médicament innovant » mais il est reconnu pour en être un synonyme⁵⁷ lorsque le produit en bénéficie. Cela permet à ces médicaments de bénéficier d'une **procédure accélérée s'ils montrent une efficacité supérieure à l'existant**, notamment de façon précoce et pour les patients dans un état grave. Un suivi régulier par la FDA est effectué et des conseils sont dispensés⁵⁸.

En outre, en 1998, la procédure de **fast track** (voie rapide) avait été créée, ainsi qu'en 1992 l'**accelerated approval** (autorisation accélérée) et le **priority review** (évaluation prioritaire). Ces trois dispositifs se complètent, le dernier fournissant par exemple une évaluation dans un délai de six mois (au lieu de dix), tandis que l'**accelerated approval** permet l'utilisation de degrés plus faibles de

⁵⁷ INCa, « Innovation médicamenteuse en cancérologie / Etude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation », *op. cit.*

⁵⁸ Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux États-Unis, <https://www.france-science.org/Le-label-Breakthrough-Therapy-de.html>, 2014, consulté en mars 2019.

preuves cliniques (*surrogate endpoints*). Le *fast track* accélère l'évaluation et facilite le développement de médicaments répondant à un besoin établi dans des cas sévères⁵⁹.

Des programmes d'accès précoce

En matière d'accès précoce (en amont de l'AMM), la France a ouvert la voie grâce à son dispositif d'**autorisation temporaire d'utilisation** (ATU) dès 1994 (ce mécanisme sera détaillé dans la partie 1.3.3.) qui permet un accès au médicament dans des conditions particulières en amont de l'AMM. Elle est aujourd'hui suivie par d'autres pays avec une grande diversité de dispositifs. En **Allemagne** par exemple, depuis juillet 2010, il existe un programme d'accès précoce pour les médicaments remplissant des conditions similaires à celles de l'ATU française : le traitement doit faire l'objet d'essais cliniques en cours, avoir sollicité une AMM et cibler des patients ne pouvant être traités autrement, on parle alors d'**impasse thérapeutique**. **Cependant, en Allemagne, la durée du programme est limitée à douze mois et les produits sont mis à disposition à titre gracieux par les laboratoires** (on parle de mise à disposition « compassionnelle »)⁶⁰.

Au niveau de l'EMA, d'autres dispositifs existent également pour l'ensemble des pays européen afin d'anticiper la procédure d'AMM ;

- l'octroi d'**AMM conditionnelles** qui peut concerner des médicaments pour le traitement de maladies graves ou des situations d'urgence

⁵⁹ Site internet de la Food and Drug Administration (FDA) <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>, consulté en mai 2019.

⁶⁰ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, *Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé*, 2018.

en réponse à des menaces sur la santé publique ou pour des médicaments dits orphelins. Elle requiert des données moins complètes que celles exigées dans la procédure de droit commun, en contrepartie de certaines obligations ;

- les **early access programs** (programmes d'accès précoces) permettant aux États membres de mettre en place, sous réserve d'obtenir une autorisation au niveau national, des dispositifs similaires aux ATU en France ;
- le programme **Adaptive pathways** issu d'un projet pilote de 2014, permettant l'autorisation précoce pour une population très réduite et une indication étroite, suivie de nouvelles phases itératives de développement clinique en vue d'élargir progressivement l'indication (AMM dites « fractionnées »).

1.2.3. La procédure d'évaluation en vue du remboursement et du prix : des spécificités nationales

À l'inverse de l'AMM qui est généralement attribuée au niveau européen, **l'évaluation et la tarification des médicaments est une prérogative souveraine des États**. Chaque État a sa propre procédure d'évaluation, ses propres critères et ses propres mécanismes de fixation des prix et de définition des modalités de remboursement. Ces procédures nationales sont néanmoins encadrées par la directive européenne 89/105/CEE qui fixe un **délai global de 180 jours**, demande à ce que les **critères définis par les États soient objectifs et vérifiables** et pose un certain nombre de règles afin d'**éviter la discrimination positive envers les laboratoires nationaux**. Si nous étudierons dans la partie 1.3. le cas spécifique de la France, les paragraphes suivants dressent une typologie des différentes approches

existantes en s'appuyant sur des exemples étrangers.

En Europe, une procédure d'enregistrement encadrée fixée à 180 jours

La directive 89/105/CEE⁶¹ fixe un **délai de 180 jours** entre la demande d'inscription sur les listes des spécialités prises en charge et les décisions de prise en charge ou de prix.

Article 6 : « Lorsqu'un État membre ne permet pas qu'une demande soit faite au titre du présent article avant que les autorités compétentes n'aient accepté le prix devant être appliqué au produit, conformément à l'article 2, il veille à ce que le délai global nécessité par les deux procédures n'excède pas cent quatre-vingts jours ».

La complexité du modèle de régulation français ne permet pas (en moyenne) de satisfaire ces délais. C'est pourquoi, dans le cadre du **Comité stratégique des industries de santé (CSIS)** de 2018, le Premier ministre s'est engagé à tenir ces délais d'ici 2022. Une première étape a été franchie le 24 avril 2019 avec la signature entre l'organisation professionnelle des entreprises du médicament (Leem) et le Comité économique des produits de santé (CEPS) d'un **avenant⁶² à l'Accord-cadre destiné à améliorer la procédure de négociation des prix**. Si la feuille de route est la réduction des délais d'accès, nous verrons dans la deuxième partie de ce rapport que des efforts restent à fournir pour respecter les 180 jours de la directive européenne.

⁶¹ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance maladie.

⁶² Avenant du 24 avril 2019 à l'Accord-cadre du 31 mai 2015 entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (Leem).

1.2.3.1. Le prix non régulé : l'exemple américain

Les mécanismes de fixation du prix et du remboursement du médicament peuvent être plus ou moins régulés selon les pays. Le cas des États-Unis se distingue nettement des autres car, dans un pays où la prise en charge des dépenses de santé repose majoritairement sur **l'assurance privée, la négociation des prix est le plus souvent libre**. Les prix résultent en réalité d'un processus très fragmenté, négocié entre l'industriel et chaque assurance (publique ou privée), le plus souvent par l'intermédiaire d'organismes spécialisés dans la gestion du « risque médicament », les *Pharmacy Benefit Managers*. **Il n'existe donc pas un mais des prix américains**, et deux patients ayant des assurances santé différentes pourront avoir des restes à charge très différents. Par ailleurs, c'est sur le marché américain que l'innovation pharmaceutique est généralement commercialisée en premier, et que l'industriel commence à rentabiliser son produit.

Le prix y est plus élevé que celui qui sera pratiqué dans les autres pays développés ensuite, et **le marché américain représente 45 % du marché mondial en 2017**, contre 16,5 % pour les cinq principaux marchés européens cumulés, 8,3 % pour la Chine et 7,8 % pour le Japon⁶³. Cette concentration aux États-Unis est aussi visible du côté de l'innovation, le nombre de brevets étant significativement supérieur aux États-Unis et en Europe que dans les autres pays (en 2013, 12 060 brevets pharmaceutiques en Europe, 10 438 aux États-Unis, 4 342 en Chine et 50 au Brésil)⁶⁴.

⁶³ Leem, « Marché mondial », <https://www.leem.org/marche-mondial>, consulté le 27 mars 2019.

⁶⁴ Akkari A.C.S., Munhoz I.P., Tomioka J., dos Santos N.M.B.F. et dos Santos R.F., « Pharmaceutical innovation: differences between, Europe, USA and 'pharmerging' countries », *Gestão & Produção*, 14 juin 2016, vol. 23

Ce décalage suscite depuis longtemps un débat dans la société américaine sur le prix du médicament qui est l'une des thématiques incontournables à chaque élection présidentielle. Dans une perspective protectionniste, Donald Trump l'a récemment actualisé, reprenant l'argument selon lequel les États-Unis paient pour le reste du monde⁶⁵. Selon lui, le fait que les américains paient cher leurs médicaments offre aux firmes pharmaceutiques la latitude de négocier des prix plus bas dans d'autres pays (en Europe notamment) tout en préservant leur rentabilité⁶⁶. Autrement dit, sans les États-Unis, les autres pays devraient payer leurs médicaments plus chers pour accéder aux innovations thérapeutiques.

1.2.3.2. La commercialisation instantanée : l'exemple allemand

Le système de santé allemand repose à la fois sur l'assurance maladie publique et privée. Les salariés du secteur privé en deçà d'un certain revenu sont tenus de s'affilier à une caisse d'assurance maladie publique (il existe différentes caisses), tandis que les plus hauts revenus peuvent choisir d'être affiliés à une assurance privée. Les fonctionnaires sont tous affiliés à une assurance privée⁶⁷. Environ 90 % de la population est couverte par des caisses d'assurance maladie publiques, et 10 % par des assureurs privés ou des régimes spéciaux.

⁶⁵ Light D.W. et Caplan A.L., « Trump blames free riding foreign states for high US drug prices », *BMJ Clinical research*, mars 2018.

⁶⁶ Cet argument est contestable d'un point de vue économique : si les autres pays étaient d'accord pour augmenter leurs prix, cela ne ferait pas baisser automatiquement les prix américains. Au-delà, une baisse des prix trop forte aux États-Unis risquerait de réduire les investissements dans le secteur pharmaceutique si celui-ci devenait moins « rémunérateur » que les autres secteurs après prise en compte du risque.

⁶⁷ Voir le site internet du Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale, https://www.cleiss.fr/docs/regimes/regime_allemande3.html

Le panier des médicaments remboursables est fixé par de grands principes dans la loi et par le Comité fédéral joint (G-BA⁶⁸) en négatif, excluant certaines catégories de produits (automédication et traitements des affections mineures) et certains médicaments du remboursement.

Le système allemand autorise une **prise en charge immédiate**, dès l'autorisation de mise sur le marché. Ce dispositif permet un accès rapide aux médicaments innovants pour les patients. Le **prix est libre pendant une durée d'un an**, au cours de laquelle le produit est intégralement remboursé par les assurances maladie et la régulation s'effectue ultérieurement. Traditionnellement, le prix est régulé de façon indirecte, à travers le niveau de remboursement maximal de l'assurance maladie.

La loi AMNOG (*Arzneimittelmarkt Neuordnungsgesetz*) du 22 décembre 2010 a modifié les modalités de fixation du prix⁶⁹, afin de mieux réguler les dépenses et de relier le prix des médicaments à leur valeur thérapeutique ajoutée. Inspiré par le modèle français, le G-BA est chargé, au cours des 12 premiers mois, d'**examiner la valeur ajoutée du médicament et demande si besoin une expertise à l'Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (IQWiG)**. L'évaluation doit être faite dans les trois mois, ce qui a nécessité une réorganisation et la formation de nouveau personnel de la part de l'IQWiG⁷⁰.

⁶⁸ Le *Gemensamer Bundesausschuss* représente les professionnels, les établissements et les caisses d'assurance maladie en Allemagne.

⁶⁹ *La régulation du prix des médicaments en Allemagne*, coll. « Les Comptes de la Sécurité Sociale », 2014.

⁷⁰ Voir le site internet du *German Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), <https://www.iqwig.de/en/about-us/10-years-of-iqwig/amnog-since-2011.6333.html>, consulté en mars 2019.

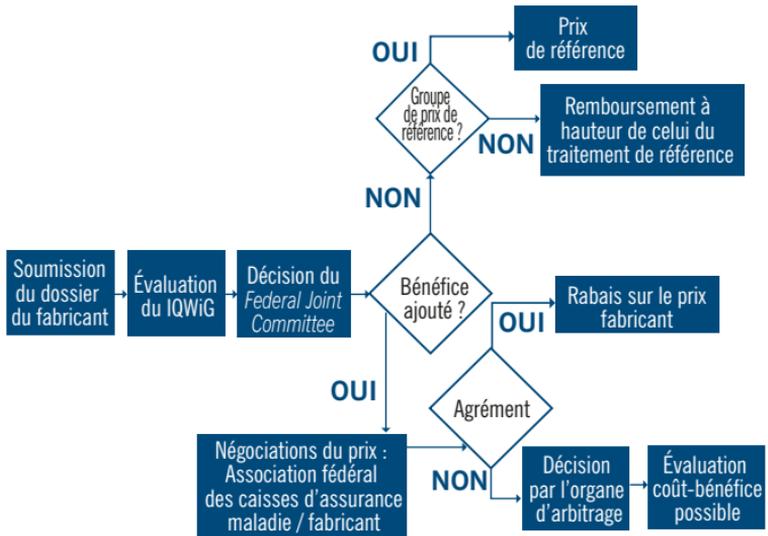
Deux cas de figure sont alors prévus par la loi :

- si le médicament **ne démontre pas d'efficacité additionnelle par rapport aux traitements existants**, il est intégré à un groupe de médicaments comparables sur les plans thérapeutique et pharmacologique et pour lequel un montant forfaitaire de remboursement (*festbetrag*) est fixé, communément appelé **prix de référence**. Ce prix de remboursement maximal est déterminé par l'assurance maladie allemande (*Gesetzliche Krankenversicherung GKV*). La régulation se fait donc à travers ce remboursement plafond⁷¹ et la concurrence avec les autres médicaments comparables, conduisant les prix à se rapprocher du prix de référence⁷² ;
- s'il est au contraire **démontré que le médicament apporte un bénéfice thérapeutique**, une négociation est menée entre les caisses d'assurance maladie et les industriels pour fixer le montant maximal du remboursement, à partir de l'expertise fournie par le G-BA. **Si ces acteurs n'aboutissent pas à un accord au bout des 12 mois, une commission d'arbitrage fixe le montant de remboursement**, à la suite de quoi les financeurs ou les industriels peuvent faire appel de cette décision en demandant au G-BA une évaluation coût-bénéfice, qui pourra potentiellement mener à une révision du prix.

⁷¹ Il s'agit d'un équivalent de ce qui en France correspond au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR), mais les groupes de médicaments peuvent être plus larges et inclure des médicaments sous brevets aux côtés de médicaments génériques.

⁷² Dahmouh A., « L'importance des remises dans la comparaison internationale des prix du médicament », *Revue française des affaires sociales*, 2018, vol. 3.

Arbre décisionnel du remboursement d'un médicament en Allemagne au 1^{er} janvier 2011



Lancement sur le marché → 3^e mois → 6^e mois → 12^e mois → 15^e mois

Source : Health Policy Developments⁷³, cité par la Commission des Comptes de la Sécurité sociale.

À l'hôpital, les prix sont négociés directement entre l'industriel et l'établissement. Toutefois, depuis 2017, les prix fixés en ville constituent un plafond. De même qu'en France, l'Allemagne a un système de *diagnosis-related group* ou DRG (équivalent des Groupements Homogènes de Séjours, GHS), avec un paiement forfaitaire. Afin que l'hôpital ne soit pas « désincité » à dispenser

⁷³ Ognyanova D., A. Zentner, et R. Busse, « Pharmaceutical reform 2010 in Germany ».

des médicaments innovants en attendant que leur coût soit intégré dans le forfait par séjour, le système des NUB (*Neue Untersuchungsund Behandlungsmethoden*) permet d'**accorder un financement en plus du forfait, à la manière de la « liste en sus » en France**. À la différence de cette dernière, la demande est à l'initiative de l'établissement et ce financement en sus est **limité à un an** avant que la prise en charge des innovations ne soit intégrée dans les forfaits hospitaliers.

1.2.3.3. La médico-économie : l'exemple britannique

La **médico-économie** occupe une place prépondérante au Royaume-Uni. Son système se distingue particulièrement par plusieurs aspects.

- Pour la plupart des médicaments, **la prise en charge est automatique à partir de l'AMM**, sauf pour certaines catégories de produits de santé considérés comme ne méritant pas une prise en charge par la solidarité nationale, tels que les produits d'automédication et les médicaments dits de « *lifestyle* ».
- Jusqu'en 2019, l'**encadrement des prix** était assuré par le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS), négocié entre le *Department of Health* et l'*Association of British Pharmaceutical Industry* (ABPI), qui représente le secteur pharmaceutique, **pour une durée de cinq ans**. En janvier 2019, le PPRS a été remplacé par le ***Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access*** (VPAS)⁷⁴. Il apporte un certain nombre d'évolutions

⁷⁴ *The UK's new medicines pricing deal – Opportunities and risks for pharma*, https://www.pmlive.com/pharma_intelligence/The_UKs_new_medicines_pricing_deal_opportunities_and_risks_for_pharma_1287347, consulté le 16 juillet 2019.

significatives par rapport à l'ancien modèle qui était fondé sur le couple liberté des prix et encadrement des profits :

- le VPAS introduit une limite de **2 % sur la croissance des ventes de médicaments au NHS**, avec reversement par les entreprises pharmaceutiques de remises sur leurs ventes nettes. En échange, les nouveaux médicaments devraient être évalués plus rapidement par le NICE, avec l'objectif de gagner six mois de délai ;
- le **National Institute for Health and Care Excellence** (NICE) va désormais évaluer l'ensemble des nouveaux médicaments dans leur première indication et les nouvelles indications majeures. Le NICE avait été mis en place pour formuler des recommandations d'usage sur les produits susceptibles de poser des problèmes de financement. Il conduit une **évaluation médico-économique** : si le coût par **QALY** (*Quality-Adjusted Life Year ou année de vie ajustée par la qualité*) est trop élevé, le NICE émet une recommandation négative d'utilisation par le NHS qui est généralement suivie d'effet, les médecins britanniques étant directement sous contrat avec le NHS. La notion « **value-based pricing** » est particulièrement mise en avant ;
- il existe des incitations supplémentaires pour que les entreprises fixent un prix à un **niveau de coût-efficacité supérieur au seuil** : guichet unique avec le NHS et le NICE, possibilité de mettre en place des accords commerciaux plus complexes, soutien proactif pour les innovations susceptibles d'apporter le plus de valeur au système de santé, etc. ;
- les entreprises ne sont pas obligées de s'inscrire dans cet accord. À défaut, elles entrent dans le *Statutory Scheme*, souvent moins

avantageux puisque les entreprises doivent alors payer des remises fondées sur un pourcentage de l'ensemble de leurs revenus au Royaume-Uni (le gouvernement a proposé d'augmenter ce taux de 7,8 à 9,9 % en 2019 puis 15,8 % en 2020 et jusqu'à 21,7 % en 2021).

Si l'approche médico-économique semble fondamentale au Royaume-Uni, elle n'est pas exempte de limites, puisqu'elle peut conduire à interdire l'accès à certains médicaments innovants, en cas d'incertitude trop importante sur leur efficacité ou d'un coût par QALY trop élevé. Pour pallier ce manque et financer l'accès à des produits rejetés par le NICE, un **Cancer Drugs Fund** a été créé en 2011, permettant au patient un **accès dérogatoire et temporaire aux médicaments en attente de données suffisantes pour une évaluation**. Cette procédure alternative est rapidement devenue systématique, le NHS décidant des produits éligibles au *Cancer Drugs Fund*. Cette **procédure dérogatoire** est controversée étant donné qu'elle permet l'usage de produits jugés non efficaces par le NICE. C'est pourquoi des mesures ont été mises en œuvre pour en limiter l'accès⁷⁵.

1.2.3.4. Mécanismes innovants pour médicaments innovants : l'exemple italien

En Italie, l'AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) est chargée de la fixation du prix, après négociation avec les laboratoires, et la prise en charge est assurée par le SSN (*Servizio Sanitario Nazionale*) avec une **gestion fortement décentralisée** (le SSN est organisé sous la

⁷⁵ Depuis 2016, chaque médicament dans le champ des anticancéreux doit systématiquement faire l'objet d'une évaluation précoce de la part du NICE afin de limiter le recours au fonds.

forme d'un réseau d'agences sanitaires locales, chacune pouvant définir ses modalités et son niveau de prise en charge). Les négociations de prix sont tenues sur la base du **ratio coût-efficacité du produit**, du **bénéfice-risque**, de l'impact financier prévisible, des volumes prévisionnels de vente, des prix et des consommations dans les autres pays européens⁷⁶. Les prix sont habituellement fixés pour deux ans. Si aucun accord sur le prix n'est trouvé, le médicament est reclassifié en non-remboursable. Comme en Allemagne, des prix de références existent avec des mécanismes de plafonnement du remboursement.

Pour contenir les prix des médicaments, l'Italie a également mis en place de nouveaux types d'accords où le prix peut être **fixé de façon conditionnelle**, à travers des **contrats de performance**. Il s'agit de contrats où les modalités de paiement sont fonction des mesures ultérieures de l'efficacité du médicament. On en compte quatre types.

- Les contrats de **cost sharing** : une remise pour tous les patients éligibles au traitement sur les premiers cycles de traitement.
- Les contrats de **risk sharing** : une remise pour les patients « non répondeurs » (les patients sur lesquels le traitement ne fonctionne pas), après évaluation clinique.
- Le **payment by results** : un remboursement total des traitements par le fabricant pour les patients « non répondeurs ».
- Le **success fee** – mécanisme plus récent : le traitement est payé à l'industriel pour les seuls patients sur lesquels le médicament a

⁷⁶ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, *Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé*, op. cit.

fonctionné (patients « répondeurs »). L'assurance maladie ne fait pas d'avance et ne paie que si le résultat est vérifié en vie réelle. Pour ce faire, un échéancier est constitué au préalable à partir des caractéristiques de la maladie, des données disponibles et de la durée de traitement. Ce type de mécanisme a par exemple été mis en place pour la Pirfénidone, un immunosuppresseur utilisé dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. **Ce traitement a été intégralement remboursé à l'assurance maladie par le laboratoire pour les patients non répondeurs.**

Ces types d'accords de prix innovants sont favorisés par l'utilisation de **registres de données en vie réelle**, quand ceux-ci sont bien tenus à jour. Une étude italienne⁷⁷ de 2015 démontre la relative efficacité des trois premiers mécanismes : en 2012, sur un total de 3,7 milliards de dépenses de médicaments, les laboratoires ont reversé à l'assurance maladie italienne 121 millions d'euros notamment au titre des trois premiers types de contrats de performance. En 2015, selon l'INCa⁷⁸, ce montant était de l'ordre de 200 millions d'euros. **Les contrats de type success fee semblent plus prometteurs dans l'objectif de contenir les dépenses.**

1.2.3.5. Les contrats de performance à l'échelle locale : l'exemple suédois

En Suède, le TLV (*Tandvårds-Läkemedelförmånsverket*, autorité pharmaceutique et dentaire) est quant à lui l'organisme décidant à

⁷⁷ Navarra A., Drago V., Gozzo L., Longo L., Mansueto S., Pignataro G., et Drago F., « Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? "Success Fee": A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure », *Value in Health*, janvier 2015, vol. 18, n° 1.

⁷⁸ INCa, « Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation ».

la fois du **prix du médicament** et du **taux de prise en charge**. Les industriels émettent en premier lieu des propositions de prix, qui sont ensuite analysées par le TLV. Cela se fait en lien étroit avec le SKL (*Sveriges Kommuner och Landsting*, association des autorités locales), la Suède étant composée de 21 comtés, responsables avec les communes des politiques de santé.

Des accords de performance négociés à l'échelle des comtés permettent un accès rapide à l'innovation. Ces **managed entry agreements**⁷⁹ prévoient le remboursement des traitements par l'industriel lorsque l'efficacité est inférieure à ce qui était prévu.

Un **Conseil des Nouvelles Thérapies**, mis en place en 1987, est chargé de formuler des recommandations aux Conseils de Comtés sur le plan médico-économique et sur les médicaments pour lesquels conduire des *managed entry agreements*.

Enfin, le système suédois se caractérise par un **taux de remboursement progressif** en fonction des dépenses assumées par le patient depuis le début d'une période de 12 mois. Le patient paie pour les médicaments prescrits jusqu'à un montant équivalent à une centaine d'euros par période. Au-delà de cette franchise, un taux de remboursement dégressif est appliqué, pour chaque tranche de dépense, jusqu'à un **plafond au-delà duquel le patient ne paie plus rien**. Ce système ne s'applique pas pour chaque médicament mais est **fonction du cumul des dépenses du patient depuis le début de l'année**.

⁷⁹ The Dental and Pharmaceutical benefits Agency (TLV), *The development of pharmaceutical expenditure in Sweden, 2017*

La collecte des données de santé au service de nouveaux types d'accord de prix : *risk sharing* et contrats de performance

Une fois le médicament définitivement commercialisé, la collecte de données peut se poursuivre, en vie réelle. Il s'agit d'obtenir des informations relatives à l'état de santé des patients, aux traitements dispensés, aux dépenses engendrées, etc. Elles peuvent se révéler très utiles à la fois pour la recherche clinique et pour **l'évaluation médico-économique des traitements**. Dans le cas du médicament, la réévaluation en vue d'une révision tarifaire est une application intéressante, qui peut permettre d'accélérer la première fixation du prix.

Si la France dispose d'une base de données de dépenses très complète avec le **Système National des Données de Santé** (SNDS, regroupant notamment le SNIIRAM, base de données de l'Assurance Maladie et le PMSI pour l'hôpital), d'autres pays prennent de l'avance dans la collecte et le traitement de leurs données de santé. Sur la base de telles informations, certains pays ont développé l'usage des **contrats de performance** alors qu'en France, très peu ont été mis en place faute d'accord entre le CEPS et les entreprises, sur les critères et les modalités économiques encadrant ce type d'accord.

- En **Italie**, des registres en vie réelle, notamment pour les patients atteints du cancer, sont utilisés dans les contrats de performance. Bien que le système italien soit très régionalisé, l'administration sanitaire italienne est parvenue à regrouper des données provenant de plusieurs régions ou centres de santé locaux⁸⁰.

⁸⁰ Trifirò G., Y. Ingrasciotta, I. Marciànò, et A. Genazzani, « Biosimilars in Italy: what do real-world data reveal? », *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 15 septembre 2017, vol. 6, n° 3.

Plusieurs registres, chacun correspondant à une aire thérapeutique, regroupent aujourd’hui environ 100 000 patients. Le plus connu est le registre des traitements anticancéreux. Il constitue un exemple intéressant, avec de nombreuses utilisations : évaluation clinique du produit, paiement conditionnel, suivi du patient tout au long du traitement, respect des recommandations médicales par les professionnels. Afin d’inciter les établissements à bien renseigner ces registres, les autorités peuvent en faire une condition de remboursement par le laboratoire pour les patients non répondants⁸¹.

- En **Allemagne**, un registre regroupant environ 170 centres permet le suivi des patients et l’utilisation de données par les cliniciens. Les incitations à contribuer, non financières, sont principalement de l’ordre du prestige professionnel⁸².
- Au **Royaume-Uni**, le *National Cancer Intelligence Network* (NCIN) a pour objectif⁸³, dans le domaine du cancer, d’apparier des sources de données différentes. C’est l’un des enjeux majeurs dans le domaine des données en santé, tant les données sont riches mais proviennent de sources dispersées, dans un domaine où la confidentialité et l’anonymisation des patients dans les bases sont cruciales.

Pour le médicament, l’enjeu est de combiner efficacement ces outils avec des systèmes de paiement à la performance afin de mieux partager les risques économiques entre laboratoires et

⁸¹ INCa, « Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l’accès à l’innovation », *op. cit.*

⁸² EMA, « Appendix 5: Details of the German and Italian national registries », 2017.

⁸³ Bégaud B., D. Polton, et F. Von Lennep, « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé ».

payeurs dans l'objectif d'accélérer l'accès aux traitements pour les patients. Un meilleur partage des données entre les différents acteurs de la chaîne de soins est aussi un enjeu majeur pour ouvrir de nouvelles perspectives de recherche en santé.

Tableau récapitulatif : comparaison internationale des procédures d'évaluation en vue du remboursement et du prix

Pays	Évaluation	Prix	Remboursement
États-Unis	Pas de procédure d'évaluation centralisée en vue du remboursement et du prix.	Prix fixé librement par les laboratoires pharmaceutiques, fruit de la négociation avec les assurances privées et publiques.	Liste de produits remboursables et modalités spécifiques à chaque assurance.
Allemagne	Évaluation conduite par le G-BA en s'appuyant sur l'expertise de l'Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (IQWiG).	Prix libre la première année de mise sur le marché. À l'issue de la procédure d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • si le médicament ne démontre pas d'efficacité additionnelle par rapport aux traitements existants, un prix de référence (festbetrag) est fixé ; • si le médicament démontre un bénéfice thérapeutique supérieur, le prix est négocié entre les caisses d'assurance maladies et les industriels. 	Dès l'AMM, intégralement pris en charge par l'assurance maladie la première année. Liste des médicaments « non remboursés », les médicaments non-inscrits sur cette liste sont remboursés par défaut.

Pays	Évaluation	Prix	Remboursement
Royaume-Uni	Pour certains produits (efficacité incertaine et/ou prix élevé), évaluation médico-économique conduite par le NICE (<i>National Institute for Health and Care excellence</i>).	Prix fixé librement, mais encadré par le <i>Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access</i> (VPAS)	Dès l'AMM. Pour les produits qu'il évalue, le NICE produit des recommandations pour la prise en charge par le NHS. Une recommandation négative est suivie par les médecins qui sont tous sous contrat avec le NHS.
Italie	Évaluation par l'AIFA (<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>).	Prix négocié par l'AIFA, sur la base du ratio coût-efficacité du produit, du bénéfice-risque, de l'impact financier prévisible, des volumes prévisionnels de vente, des prix et des consommations dans les autres pays européens.	Prise en charge par le SSN (<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>), avec une gestion fortement décentralisée et donc des modalités de prise en charge différentes d'une région à l'autre.
Suède	Évaluation par le TLV (<i>Tandvårds-Läkemedelförmånsverket</i> , autorité pharmaceutique et dentaire).	Prix et taux de prise en charge déterminés par le TLV en lien étroit avec les autorités locales.	Multiplication des accords de performance négociés à l'échelle des comtés (<i>managed entry</i>) : sur la base d'études médico-économiques, un Conseil des Nouvelles Thérapies, mis en place en 1987, recommande les médicaments pour lesquels conduire des <i>managed entry agreements</i> .
France	Évaluation médicale par la Commission de la Transparence (CT) et évaluation médico-économique par la Commission évaluation économique des produits de santé (CEESP), deux commissions appartenant à la Haute Autorité de Santé (HAS).	Négociation du prix avec le laboratoire par le CEPS.	En fonction de l'évaluation fournie par la HAS, prise en charge graduée par l'Assurance maladie. À l'hôpital, prise en charge des médicaments dans le cadre des forfaits hospitaliers ou <i>via</i> la liste en sus pour les médicaments onéreux.

1.3. Zoom sur le modèle de régulation français

Le modèle français permet un accès large aux médicaments innovants avec un reste à charge très faible (voire nul) pour les patients. **La France fait d'ailleurs partie des pays de référence en Europe** et a inspiré d'autres États comme l'Allemagne pour construire ou réformer leurs systèmes de régulation. Il comporte néanmoins des faiblesses, qui seront présentées dans la deuxième partie, et est aujourd'hui **en retard vis-à-vis de certains mécanismes mis en place par nos homologues européens.**

Notre système de santé s'appuie sur des principes fondateurs définis à l'issue de la seconde guerre mondiale⁸⁴. On y retrouve en premier lieu **l'égalité** et **l'universalité** : l'ensemble des citoyens français ont en principe un **égal accès aux soins**, c'est-à-dire aux traitements et aux infrastructures médicales de pointe, pris en charge par l'Assurance maladie. Ils signent également les lettres de noblesses de la rationalité scientifique à travers le choix affirmé de *l'evidence-based medicine*, une médecine fondée sur des preuves et un raisonnement scientifique. Ces principes ont servi de lignes directrices pour les réformes successives de nos institutions de santé et en premier lieu celles qui permettent de réguler l'accès au marché et le prix du médicament en France.

Ce système de régulation cherche à réconcilier plusieurs objectifs : *« permettre au patient d'accéder rapidement à un médicament sûr et efficace, respecter la contrainte budgétaire et soutenir l'activité industrielle domestique (emplois, recherche, exportation) »*⁸⁵. Une

⁸⁴ Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM), Innovation et système de santé, 2016.

⁸⁵ Jacquet L.R., Toulemon L., Raimond V. et Degrossat-Théas A., « Le prix des médicaments en France : présentation synthétique des évolutions récentes du système français de fixation des prix », *Revue Française des Affaires sociales*, 2018.

fois l'AMM obtenue au niveau européen, il existe deux étapes distinctes en France avant l'accès au marché :

- la **procédure d'évaluation** pilotée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et ses deux commissions, la Commission de la Transparence (CT) et la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) ;
- la **procédure de fixation du prix** pilotée par le Comité économique des produits de santé (CEPS).

En amont de l'AMM, une autre spécificité française est l'**autorisation temporaire d'utilisation (ATU), mécanisme d'accès précoce** qui vise à favoriser l'accès rapide aux traitements les plus innovants.

1.3.1. La procédure d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie. C'est une autorité indépendante qui a pour mission de **contribuer au maintien d'un système de santé solidaire et au renforcement de la qualité des soins au bénéfice des patients**. Elle est notamment en charge de l'évaluation des médicaments à travers la Commission de la Transparence (CT). Avant d'être placée au sein de la HAS, cette commission a existé sous d'autres formes et appellations et sa composition, son fonctionnement, ses critères et ses prérogatives ont évolué au fil des années. Son objectif a toujours été de réguler de manière « optimale » l'admission des médicaments au remboursement. C'est dans un décret du 5 juin 1967 que sont introduites les notions de progrès médical et d'économies comme critères d'admission au remboursement : « *ne peuvent être inscrits*

sur la liste que des médicaments [...] qui sont présumés apporter une amélioration à la thérapeutique ou une économie dans le coût de la santé »⁸⁶. Il s'agit de vérifier que les médicaments présentés comme des innovations apportent bel et bien un **bénéfice thérapeutique supplémentaire** par rapport aux générations précédentes.

1.3.1.1. Le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

La doctrine de la Commission de la Transparence a subi plusieurs ajustements pour se stabiliser au cours des années 1990⁸⁷ autour de deux principaux critères : le **Service Médical Rendu (SMR)** et l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)**⁸⁸. Ce sont les critères appliqués au moment de l'écriture de ce rapport mais une réforme de l'évaluation pourrait intervenir dans les mois à venir et rassembler le SMR et l'ASMR au sein d'un critère unique : la **Valeur Thérapeutique Relative (VTR)**.

Le SMR est devenu un **critère d'admission sur la liste des spécialités remboursables** en 1999⁸⁹. Il est réévalué tous les cinq ans et prend en compte la gravité de la maladie, le rapport bénéfice/risque, son

⁸⁶ Le Pen C., « Une (brève) histoire de la commission de la transparence », *Revue française de la documentation sociale*, 2018, vol. 3.

⁸⁷ IRDES, « La politique du médicament en France : aspects historiques et réglementaires », *op. cit.*

⁸⁸ L'IRDES met en avant deux dates-clés du concept d'ASMR : (i) Décret n° 90-1034 du 21 novembre 1990 (JO du 22 novembre 1990), le terme ASMR semble apparaître dans les textes pour la première fois. L'ASMR sert de critères d'admission et (ii) Décret n° 99-915 du 27 octobre 1999 (JO du 30 novembre 1999), le SMR devient critère d'inscription.

⁸⁹ IRDES, « La politique du médicament en France : aspects historiques et réglementaires », *op. cit.*

caractère curatif, préventif ou symptomatique, sa place dans la stratégie thérapeutique ainsi que son intérêt pour la santé publique. En d'autres termes, il évalue la **performance « absolue »** du médicament. Il existe quatre niveaux de SMR qui donnent chacun droit à un certain taux de remboursement, permettant ainsi de partager les coûts entre l'Assurance maladie et les assurances complémentaires.

Service médical rendu (SMR)	Taux de remboursement par l'Assurance maladie (hors ALD - Affection Longue Durée)
Majeur ou important	65 % ou 100 %
Modéré	30 %
Faible	15 %
Insuffisant	Pas de remboursement

Pour les médicaments reconnus comme « irremplaçables et coûteux » (avec un SMR généralement important), le médicament est remboursé à 100 %⁹⁰. De plus, des médicaments avec un taux de remboursement de 15, 30 ou 65 % peuvent aussi être pris en charge à 100 % pour les patients relevant d'une **exemption du ticket modérateur**⁹¹. C'est le cas par exemple des patients sous ALD (Affection Longue Durée) comme les malades chroniques. On compte en France environ dix millions de patients sous ALD, ce qui conduit à un taux moyen de remboursement global d'environ 80 % sur l'ensemble des assurés.

⁹⁰ Site de l'Assurance maladie, <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/remboursement-medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>.

⁹¹ Le ticket modérateur est la partie des dépenses de santé qui reste à la charge de l'assuré une fois que l'Assurance maladie a remboursé sa part. Il existe depuis la création de la Sécurité sociale et s'applique sur tous les frais de santé remboursables : consultation chez le médecin, analyse de biologie médicale, achat de médicaments prescrits, etc.

La notion d'amélioration du service médical rendu apparaît pour la première fois en 1980⁹² et est précisée en 1990⁹³ dans le décret n° 90-1034. L'ASMR a remplacé la notion moins restrictive de « présomption d'amélioration de la thérapeutique » de 1967. L'ASMR est toujours en vigueur aujourd'hui mais les critères qui en président l'évaluation ont évolué : initialement très centrés sur l'évaluation du degré d'innovation pharmacologique, ils se sont progressivement attachés à mesurer l'apport thérapeutique relatif des produits⁹⁴. En d'autres termes, **l'ASMR évalue la performance « relative » du médicament par rapport à un « comparateur » bien spécifique.** Il existe cinq niveaux d'ASMR qui ont une implication directe sur le niveau de prix auquel le laboratoire pharmaceutique peut prétendre⁹⁵ :

ASMR I	Progrès thérapeutique majeur
ASMR II	Amélioration importante
ASMR III	Amélioration modérée
ASMR IV	Amélioration mineure
ASMR V	Absence d'amélioration

⁹² Décret 80-786 du 3 octobre 1980 modifiant le décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux.

⁹³ IRDES, « La politique du médicament en France : aspects historiques et réglementaires », *op. cit.*

⁹⁴ Le Pen C., « Une (brève) histoire de la Commission de la Transparence », *Revue française de la documentation sociale*, 2018, vol. 3.

⁹⁵ ASMR I à IV : possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs / ASMR V : ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

1.3.1.2. La Commission de la Transparence (CT) et la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) : entre approche purement clinique et perspective de santé publique

Les avis de la Commission de la Transparence (CT) se fondent essentiellement sur les **résultats des essais cliniques**, en particulier les essais cliniques de phase III comparatifs : médicament évalué *versus* les comparateurs de référence ou, en cas d'absence de comparateurs, médicament évalué *versus* un placebo. Il s'agit d'une approche clinique, fondée avant tout sur la **preuve** et la **rationalité scientifique** (*Evidence Based Medicine*)⁹⁶. Mais la **dimension « santé publique »** a eu tendance à se renforcer à travers deux éléments : l'**Intérêt de Santé Publique** (ISP) intégré aux avis de la Commission de la Transparence (CT) et pris en compte dans l'évaluation du SMR, et l'approche médico-économique déléguée à une autre commission de la HAS, la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP).

L'ISP est devenu en 1999 une dimension à part entière du SMR. La dernière actualisation de la doctrine de la HAS (septembre 2018)⁹⁷ précise que l'ISP « *a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives* ». Pour ce faire, différentes dimensions sont prises en compte par la commission dont :

- « *le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible* ;

⁹⁶ Bouvenot G., « Le rôle de la Commission de la transparence de la HAS dans la pertinence de l'admission au remboursement des médicaments par l'Assurance maladie », 2013.

⁹⁷ *Évaluation des médicaments - Doctrine de la Commission de la Transparence*, Haute Autorité de Santé, 2018.

- *l'impact potentiel supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ;*
- *l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage. »*

Cette nouvelle doctrine précise également que l'ISP est en général réservé aux maladies « graves » et que le concept d'ISP négatif ne peut pas être exclu, même si aucun ISP négatif ne semble avoir été émis jusqu'à aujourd'hui.

La CEESP a quant à elle été créée en 2008 et ses prérogatives vis-à-vis des produits de santé précisées et confirmées dans la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) de 2012⁹⁸. Au regard de ses homologues européens comme le Royaume-Uni, la **France s'est tardivement intéressée à l'évaluation médico-économique**. Cette commission réunit des experts pluridisciplinaires : économistes de la santé, praticiens, sociologues, géographes, juristes, médecins en santé publique, méthodologues, représentants d'associations de patients, etc. Afin de renseigner le décideur public (au premier rang desquels le CEPS) en matière d'efficience, il est chargé de **rédiger un avis pour les produits qui revendiquent une ASMR I, II ou III et dont l'impact budgétaire attendu est significatif**⁹⁹, c'est-à-dire lorsque le laboratoire anticipe un impact sur **l'organisation des soins**, les **pratiques professionnelles** ou les **conditions de prise en charge**, ou si le chiffre d'affaires annuel attendu du médicament est supérieur ou égal à 20 millions d'euros¹⁰⁰.

⁹⁸ HAS, *La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP)*, 2012.

⁹⁹ Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012.

¹⁰⁰ Décision n° 2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du Collège de la HAS.

Cet avis est rendu sur la base de l'analyse précise des données d'efficacité ou RDCR (ratio différentiel coût/résultat) et d'estimation de l'impact budgétaire fournies par le laboratoire, sur la base du prix public hors taxe et hors remises (PFHT). Ainsi, **la CEESP se prononce uniquement sur la qualité méthodologique de l'évaluation économique déposée.** À l'issue de son évaluation, elle peut valider le modèle proposé par le laboratoire ou émettre trois niveaux de réserves : mineures, importantes ou majeures. **En aucun cas elle ne se prononce sur la question de la disposition de la collectivité à payer pour un gain de santé publique,** élément qu'elle déplore en appelant de ses vœux dans son rapport d'activité 2017¹⁰¹ un débat qui permettrait l'identification de « valeurs de références » pour le niveau d'efficacité du médicament.

À l'issue de ces deux évaluations parallèles (CT et CEESP), **les avis respectifs sont transmis à la fois au CEPS, pour engager les négociations sur le prix, et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) afin de prendre la décision de remboursement.**

1.3.1.3. Valeur Thérapeutique Relative (VTR) : vers une réforme de l'évaluation en France ?

Le modèle d'évaluation français est critiqué depuis quelques années : sa complexité est considérée comme un des éléments à l'origine de délais d'accès trop longs et ses critères sont parfois contestés au regard de l'évolution des innovations qu'il a à évaluer. Le 8^e Conseil stratégique des industries de santé de 2018¹⁰² a annoncé la

¹⁰¹ HAS, *Rapport d'activité CEESP, 2017.*

¹⁰² Hôtel Matignon, « Notre ambition pour les industries de santé - 8^e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) ».

préparation d'une réforme de l'évaluation des médicaments, avec une mise en œuvre progressive. Elle devrait s'appuyer sur les travaux menés en 2015 par Dominique Polton¹⁰³, Présidente de l'Institut national des données de santé, et permettre à terme **d'évaluer les médicaments selon un critère unique, leur valeur thérapeutique relative**, en lieu et place des doubles critères actuels SMR/ASMR.

Si les contours de cette VTR ne sont pas encore clairement définis, les pistes de travail sur la table sont les suivantes :

- l'évaluation de la VTR serait d'emblée **comparative** et permettrait ainsi de positionner directement la valeur d'un nouveau médicament par rapport à ceux déjà sur le marché ;
- la création de la VTR s'accompagnerait d'une **refonte des critères d'évaluation** afin de prendre en compte à la fois la quantité d'effet par rapport au comparateur (efficacité, tolérance), la pertinence clinique de ces effets, la qualité de la démonstration, les avantages non cliniques (qui doivent encore être explicités) et la couverture du besoin ;
- le remplacement du SMR par la VTR impliquerait également de revoir les taux de **remboursement associés** (ils pourraient laisser leur place à un taux de remboursement unique) ;
- enfin, une **VTR « conditionnelle »** pourrait être créée, ce qui permettrait d'évaluer plus rapidement des médicaments sur la base de données précoces et de confirmer ou infirmer *a posteriori* cette évaluation en fonction de l'analyse de nouvelles données

¹⁰³ Polton D., *Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments*, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, décembre 2015.

(essais cliniques complémentaires ou données de vie réelle). Cette option soulève cependant la difficile question d'un « prix conditionnel » qui devrait être révisé – à la hausse ou à la baisse – à la levée des conditions.

Au moment de l'écriture de ce rapport, **les arbitrages ministériels concernant cette VTR n'ont pas encore été effectués**. Dans la troisième partie de ce présent rapport, l'Institut Montaigne formule des recommandations pour aider à dessiner les contours de cette réforme.

1.3.2. Les mécanismes de tarification et de régulation des prix par le CEPS

En France, le volet « évaluation » est bien distinct du volet « économique ». Nous avons vu que la HAS était en charge du premier. C'est le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui est en charge du second. Pour s'assurer de la bonne maîtrise des dépenses de santé, il peut agir selon deux leviers :

- la **tarification**, le CEPS négocie le prix des médicaments avec les laboratoires pharmaceutiques, prix qui conditionne leur mise sur le marché ;
- la **régulation**, par des mesures de baisses de prix et d'appels de remise tout au long de la vie des médicaments, le CEPS assure le respect de « l'enveloppe médicaments » (clause de sauvegarde) votée chaque année par le Parlement dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS).

Ces deux leviers ne sont pas totalement indépendants : le CEPS peut compenser par des mesures de régulation (baisse des prix des

produits anciens) les effets inflationnistes de la tarification de certaines innovations « de rupture ».

Jusqu'en 1993, les prix des médicaments en France étaient administrés de manière unilatérale¹⁰⁴. C'est en 1994 qu'est créé le Comité économique du médicament (ancêtre du CEPS) qui inaugure une approche de la régulation économique fondée sur la « négociation conventionnelle ». Cette approche organise la négociation directe entre les firmes pharmaceutiques et les pouvoirs publics afin d'assurer le contrôle des dépenses et l'efficacité de la prise en charge¹⁰⁵. Le poids des directions administratives a longtemps été le plus important. Le Comité est aujourd'hui constitué à part égale entre ces directions et les organismes d'Assurance maladie.

1.3.2.2. Une régulation fondée sur la politique conventionnelle

Les éléments de la politique conventionnelle sont régis à trois niveaux par : (i) l'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) fixé chaque année dans la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS), (ii) la lettre d'orientation interministérielle et (iii) l'accord-cadre Leem-CEPS.

Le pilotage du budget de l'Assurance maladie par l'**ONDAM**, mis en place en 1995 par le Premier ministre Alain Juppé¹⁰⁶, sert aussi de boussole au CEPS. Son niveau est fixé chaque année par la loi de

¹⁰⁴ Benoît C. et Nouguez É., « De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948 », *Revue française des affaires sociales*, 2018, vol. 3, p. 91.

¹⁰⁵ Jacquet L.R., L. Toulemon, V. Raimond, et A. Degrossat-Théas, « Le prix des médicaments en France : présentation synthétique des évolutions récentes du système français de fixation des prix », *Revue Française des Affaires sociales*, p. 22.

¹⁰⁶ Benoît C. et Nouguez É., « De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948 », *op. cit.*

financement de la Sécurité sociale (LFSS). Il détermine le **taux de croissance des dépenses de santé** avec des objectifs spécifiques enveloppe par enveloppe.

Afin d'atteindre cet objectif alors que **les dépenses de santé croissent de manière naturelle chaque année et que de nouvelles innovations sont régulièrement mises sur le marché**, il existe pour les médicaments une « **clause de sauvegarde** », c'est-à-dire un taux directeur qui limite la croissance des dépenses de médicaments. La définition de cette clause de sauvegarde a beaucoup varié au fil du temps. Introduite en 1999, la « contribution partagée obligatoire » a été resserrée en 2015 face à l'arrivée de médicaments onéreux. En 2017, des **taux différenciés** régulant des dépenses en ville et à l'hôpital ont été créés, ainsi qu'une contribution spécifique pour les médicaments innovants contre l'hépatite C.

La LFSS 2019 a à nouveau réformé cette clause de sauvegarde avec l'objectif de la rendre plus **lisible** (assiette calculée sur l'ensemble des médicaments remboursables sans exception), plus **équitable** (contribution répartie au *pro rata* du seul chiffre d'affaires et non plus de sa progression) et plus simple, en supprimant la distinction ville / hôpital au profit d'un déclenchement de la clause de sauvegarde au-delà d'un montant unique « M » de chiffre d'affaires de l'industrie. Pour l'année 2019, ce montant « M » correspond à un chiffre d'affaires net supérieur de 0,5 % à celui de l'année 2018. Il s'agit d'un seuil de déclenchement de la clause : si le chiffre d'affaires net des médicaments remboursables progresse de plus de 0,5 % en 2019 par rapport à 2018, le mécanisme de remboursement à l'Assurance maladie est mis en place et réparti au *pro rata* du chiffre d'affaires de chaque laboratoire.

Deux autres leviers sont à disposition des pouvoirs publics : le prix et les volumes. Le premier est activé directement par le CEPS qui

régule le prix des nouveaux médicaments et applique un certain nombre de baisses de prix sur les anciens. Le second est essentiellement géré par les actions de « maîtrise médicalisée » mises en œuvre par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) pour rationaliser les volumes de prescription¹⁰⁷.

La **lettre d'orientation interministérielle** est adressée à la fois par le Ministère de l'Économie et des Finances, le Ministère de l'Action et des Comptes publics et le Ministère des Solidarités et de la Santé au président du CEPS. Elle fixe les **grandes orientations stratégiques** du Comité et met l'accent sur certains aspects de la régulation. À titre d'exemple, la lettre d'orientation du 4 février 2019, à la suite du CSIS du 10 juillet 2018, évolue sur les modalités de fixation du prix des médicaments ASMR IV et insiste sur la nécessité de **tenir des délais d'instruction des dossiers inférieurs à 180 jours**. Celle du 17 août 2016 incitait quant à elle le CEPS à utiliser « à *bon escient* » les contrats de performance ou alertait sur le risque de surcoût des combinaisons de traitements¹⁰⁸.

Enfin, l'**accord-cadre Leem-CEPS** est un accord passé entre le CEPS et le syndicat des entreprises du médicament tous les trois ans depuis janvier 1994. Il définit les **règles du jeu de la négociation** entre les laboratoires pharmaceutiques et le CEPS afin de « *garantir aux médicaments apportant un progrès thérapeutique des conditions de*

¹⁰⁷ Dans son Rapport Charges et Produits 2020, l'Assurance maladie propose par exemple de mettre en place une campagne d'accompagnement sur la délivrance raisonnée pour éviter la constitution de stocks chez les patients (proposition 3) ou encore de mener des actions pour favoriser dans la durée la bonne utilisation des pompes à insuline (proposition 23). Le médicament fait par ailleurs systématiquement partie des objectifs d'économie de l'Assurance maladie parmi de nombreux autres postes de dépenses.

¹⁰⁸ L'association de deux médicaments peut démultiplier l'efficacité d'un traitement, par exemple l'association d'une chimiothérapie avec une immunothérapie pour traiter un cancer.

mise sur le marché rapides et lisibles »¹⁰⁹. Le dernier accord-cadre date du 31 décembre 2015¹¹⁰ et un nouvel accord-cadre est en cours de négociation au moment de l'écriture de ce rapport.

1.3.2.2. La tarification : les déterminants du prix pour le CEPS

Dans l'article L.162-16-4 du Code de la Sécurité sociale (CSS), **quatre critères de fixation du prix d'un médicament remboursable sont évoqués** : le niveau d'ASMR, le prix de ses comparateurs (médicaments à même visée thérapeutique déjà disponibles sur le marché), la population cible (volume des ventes anticipé ou constaté) et les conditions « prévisibles et réelles » d'utilisation du médicament. Sont aussi pris en compte dans les négociations **l'avis d'efficience et d'impact budgétaire** édités par la CEESP ainsi que les « *investissements, notamment en matière de recherche, de développement et de production* »¹¹¹.

Parmi ces différents critères, celui de **l'ASMR est plus déterminant que les autres vis-à-vis du CEPS puisqu'il encadre le niveau de prix auquel le laboratoire peut prétendre** et infléchi plus ou moins le rapport de force entre les deux parties de la négociation.

Niveau d'ASMR	Impact sur le prix
ASMR I	Éligibilité à la procédure de « dépôt de prix » (article 8 de l'accord-cadre).
ASMR II	Garantie de prix européen : prix non inférieur au prix le plus bas pratiqué en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne pendant cinq ans (article 9 de l'accord-cadre).
ASMR III	Pas de garantie de prix européen. Le prix peut toutefois être plus élevé que celui de ses comparateurs directs.
ASMR IV	Pas de garantie de prix européen. Le prix peut toutefois être plus élevé que celui de ses comparateurs directs.
ASMR V	Le médicament n'est inscrit sur la liste des médicaments remboursés que si son prix est inférieur à celui de ses comparateurs.

¹⁰⁹ Site du Leem, Prix / Les prix des médicaments remboursables sont parmi les derniers prix industriels à être encore administrés en France - <https://www.leem.org/prix>.

¹¹⁰ Il a fait l'objet d'un avenant le 14 avril 2019 portant sur la procédure de négociation.

¹¹¹ Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem), 2015.

Le rapport de force entre les laboratoires et le CEPS n'est donc pas le même en fonction de l'ASMR délivrée¹¹². Dans le cas d'une ASMR V, le CEPS est en situation favorable pour imposer un prix au laboratoire inférieur à celui des comparateurs.

La situation est plus ouverte dans le cas des ASMR I à III. Les firmes peuvent en effet bénéficier de deux dispositifs conventionnels destinés à accélérer la mise sur le marché :

- la procédure du « **dépôt de prix** » dans laquelle la firme fait une proposition de prix que le CEPS peut ou non accepter dans les 15 jours suivant le dépôt en fonction de certains critères détaillés dans l'accord-cadre (article 8), notamment celui selon lequel le prix déposé est « cohérent » avec ceux pratiqués dans les quatre grands pays européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) ;
- la procédure de « **garantie de prix européen** » qui assure aux firmes, sous des conditions mentionnées dans l'article 9 du même accord-cadre, la certitude que le prix de leur produit ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué dans l'un de ces quatre pays durant une période de cinq années.

L'ASMR IV peut être considérée comme une zone grise, puisque la firme peut revendiquer un prix supérieur à celui des comparateurs sans toutefois bénéficier de la procédure dépôt de prix ou de la garantie de prix. Tout le débat se porte donc en partie sur la **bonne définition des comparateurs pertinents**, zone de fortes divergences entre les laboratoires et le CEPS. D'autres critères peuvent aussi

¹¹² Benoît C. et Nouguez É., « De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948 », *op. cit.*

entrer en jeu comme les investissements en matière de recherche, de développement et de production réalisés dans l'Union européenne (article 18 de la convention Leem-CEPS de 2015). En règle générale, les médicaments ayant obtenu une ASMR IV font partie de ceux pour lesquels les négociations mettent le plus de temps à aboutir.

En France, comme dans les autres pays européens, **la période d'évaluation par la HAS et les négociations de prix doivent tenir dans le délai de 180 jours** fixé par la directive européenne¹¹³. L'avenant du 24 avril 2019 à l'accord-cadre du 31 décembre 2015 entre le Leem et le CEPS est venu préciser les procédures de négociation et de suspension de négociation afin de mieux suivre les délais d'accès au marché¹¹⁴.

L'industriel élabore une proposition de prix sur la base de laquelle s'ouvrent les négociations. Plusieurs passages en Comité peuvent avoir lieu avant que les deux parties ne signent un accord de prix. En cas d'échec de la négociation, le CEPS a la possibilité de fixer le prix de manière unilatérale. La Cour des comptes rappelle que « *depuis 2011,*

¹¹³ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance maladie.

¹¹⁴ Il est notamment écrit dans cet avenant :

- Article 4 bis : « [...] Les entreprises et le Comité prévoient de s'accorder sur la mise en place d'un système commun d'évaluation et de suivi des délais d'accès au marché qui intégrera, dès que le système d'information du Comité le permettra, notamment des périodes de suspension de délais ("clock-stop")[...] »
- Article 4 ter : « Le comité peut constater l'absence de nouvelle proposition et le maintien d'un écart entre les positions des deux parties. Dans ce cas, le Secrétaire général du comité adresse par courriel à l'entreprise une proposition de suspension de négociation. En l'absence de nouvelle proposition de l'entreprise sous trente jours [...], ou immédiatement après l'accord de l'entreprise, la négociation est déclarée suspendue.[...] Chacune des parties peut, à tout moment, rouvrir la négociation par l'envoi d'une nouvelle proposition. La comptabilisation des délais se fait dès la réception de la proposition par l'autre partie. »

le CEPS n'a utilisé cette faculté qu'une seule fois, en 2016, afin de procéder à des baisses unilatérales de prix de médicaments compris dans cinq classes thérapeutiques dans le répertoire des génériques »¹¹⁵. Dans les faits, **la véritable sanction d'une absence d'accord est la suspension de la commercialisation du produit.**

L'accord entre le laboratoire et le CEPS comprend le niveau du « prix facial » (Prix fabricants hors taxes ou PFHT) mais aussi des **remises confidentielles** et parfois des **accords prix-volume** qui déclenchent des baisses de prix à partir de certains seuils de prescription. Ces remises confidentielles dites « à la première boîte » facilitent la négociation conventionnelle puisqu'elles permettent au laboratoire de concéder des remises tout en maintenant un prix public élevé. Ainsi, les remises négociées de manière confidentielle n'ont pas de conséquences sur le niveau de prix des autres pays qui prennent les prix français comme référence. Mais ce sont aussi **ces remises confidentielles qui nourrissent les critiques d'opacité vis-à-vis du CEPS** et ne permettent pas d'avoir une vision juste de l'impact budgétaire et de l'efficacité des médicaments.

Après avis favorable de la HAS pour une prise en charge par l'Assurance maladie et la détermination du prix par le CEPS, **le Ministère de la santé inscrit le médicament sur la liste des spécialités remboursables pour les médicaments distribués par les pharmacies de villes et délivre un agrément aux collectivités publiques pour les médicaments distribués en pharmacie d'hôpital** (publication au Journal Officiel). Il peut alors être mis à la disposition des patients de manière effective, avec des conditions supplémentaires à l'hôpital pour certains médicaments.

¹¹⁵ Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, Cour des comptes, 2017.

La décomposition du prix d'un médicament en France

Le prix du médicament ne rémunère pas uniquement les laboratoires pharmaceutiques. Comme tout produit dont la distribution est assurée par un réseau structuré sur le territoire, une partie du prix bénéficie aux intermédiaires. C'est d'autant plus le cas que le médicament est un produit sensible : le conditionnement et la conservation du médicament sont très encadrés et les professionnels qui en assurent la distribution sont aussi soumis à des règles strictes. Cela justifie la rémunération des grossistes-répartiteurs et des pharmaciens, qui vient s'ajouter à celle des industriels.

En ville, le prix des médicaments remboursables peut se décomposer entre :

- le **prix fabricant hors taxes (PFHT)** : c'est celui fixé par le CEPS ;
- la **marge des grossistes** : la rémunération des grossistes est fixée¹¹⁶ à 6,68 % du prix fabricant hors taxes, avec un minimum de 30 centimes et un maximum de 30,06 euros ;
- la **marge des officines** et les **honoraires de dispensation** : le taux de marge est particulièrement complexe, ayant subi des modifications au gré des LFSS et des conventions entre l'Assurance maladie et les pharmaciens. Il est fondé sur un barème par tranches, accompagné d'honoraires de dispensation

¹¹⁶ Arrêté du 26 décembre 2011 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu.

(honoraires par boîte vendue) et de divers forfaits¹¹⁷. La marge est, de façon significative, complétée par les remises accordées par les grossistes ou directement par les laboratoires. Ces remises sont plafonnées ;

- la **TVA** est également appliquée aux médicaments remboursables (à hauteur de 2,1 %).

En 2017, pour les médicaments vendus en officines, le Leem a évalué¹¹⁸ à 67,5 % la part des dépenses revenant à l'industrie, à 20,2 % celle bénéficiant aux pharmacies (en plus des honoraires de dispensation), à 2,3 % celle des grossistes-répartiteurs, et à 10 % la part reversée à l'État.

1.3.2.3. Le prix des médicaments à l'hôpital

À l'hôpital, on observe trois « types de prix » pour les médicaments. Dans le cas général, il s'agit de médicaments en **prix libres**. Il y a ensuite deux cas particuliers : les médicaments de **rétrocession** et les médicaments financés par la « **liste en sus** ».

Le cas général et les médicaments en rétrocession

Dans le **cas général**, les médicaments sont financés à travers les **forfaits hospitaliers accordés à chaque Groupes Homogènes de Séjours** (GHS). Il existe près de 10 000 GHS différents, correspondant chacun à un type de pathologies, avec un tarif spécifique défini

¹¹⁷ Voir l'arrêté du 12 novembre 2018 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu.

¹¹⁸ Leem, Prix, <https://www.leem.org/prix>, consulté le 20 mars 2019.

chaque année par arrêté¹¹⁹. Un prix par GHS est facturé à l'Assurance maladie et doit permettre de **couvrir l'ensemble des dépenses liées à cette prise en charge**, y compris le coût des traitements. Le coût des médicaments doit donc être compris dans le tarif GHS pour que l'hôpital « rentre » dans ses frais. Les prix des médicaments à l'hôpital sont le fruit d'une **négociation concurrentielle entre l'hôpital et les fabricants dans le cadre de procédures de marchés publics**¹²⁰. De plus en plus, les hôpitaux se regroupent au sein de centrales d'achats communes afin d'augmenter leur pouvoir de négociation vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques.

Les médicaments inscrits sur la **liste dite de « rétrocession » sont des médicaments achetés par l'hôpital mais dispensés en pharmacie hospitalière à des patients en ambulatoire** (c'est-à-dire non hospitalisés). Les dépenses ne sont donc pas imputées sur le budget de l'hôpital mais prises en charge directement par l'Assurance maladie en fonction du taux de remboursement défini. Cela concerne des médicaments qui nécessitent un suivi particulier de leur dispensation ou ont des contraintes spécifiques de distribution, de sécurité ou d'approvisionnement. C'est notamment le cas de certains médicaments contre le Sida (VIH). Le prix des médicaments en rétrocession est fixé selon des modalités similaires aux médicaments distribués en ville : un accord de **« prix de cession »** est défini entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique exploitant le médicament.

¹¹⁹ Il existe par exemple un GHS pour les interventions sur les ligaments croisés, les différents types de chimiothérapie, les gripes, les endoscopies, etc.

¹²⁰ Ordonnance n°2018-1074 du 26 novembre 2018 portant partie législative du Code de la commande publique (JORF n° 0281 du 5 décembre 2018, texte n° 20).

La « liste en sus »

Pour les **médicaments innovants et onéreux**, il existe un dispositif de financement dérogatoire des médicaments « en sus », c'est-à-dire en plus des prestations d'hospitalisations : on parle des **médicaments inscrits sur la « liste en sus »**. Cette dernière a été mise en place en 2004 avec la tarification à l'activité (T2A) à l'hôpital. En effet, **les tarifs GHS ne sont pas suffisants pour prendre en compte le coût important de certaines innovations thérapeutiques onéreuses** et gérer l'hétérogénéité des coûts de traitement selon les patients. Ces médicaments inscrits sur la liste en sus sont alors **directement pris en charge par l'Assurance maladie**. Pour ces médicaments, le CEPS fixe par convention un « **tarif de responsabilité** ». Le prix à l'hôpital restant libre, la règle est la suivante : si le prix négocié par l'hôpital est supérieur au tarif de responsabilité, l'Assurance maladie ne rembourse pas l'hôpital au-delà du tarif de responsabilité ; si le prix est inférieur, l'Assurance maladie rembourse l'hôpital au prix d'achat plus la moitié de la différence entre le prix d'achat et le tarif de responsabilité (dispositif dit « écart médicament indemnisable » ou EMI). Ainsi les hôpitaux sont encouragés à négocier des prix plus bas.

Tarif de responsabilité des médicaments inscrits sur la liste en sus et négociation de prix par les hôpitaux : principe de l'écart médicament indemnisable

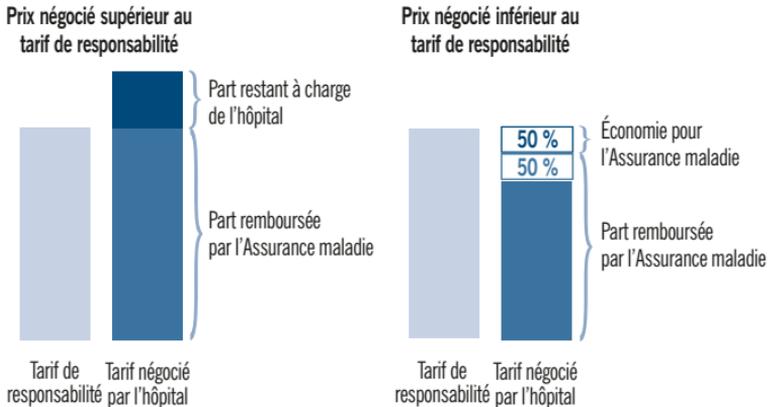


Schéma : Institut Montaigne.

Exemple : Si le tarif de responsabilité d'un médicament est 100 et que l'hôpital négocie un prix de 120, l'Assurance maladie remboursera 100 à l'hôpital, les 20 supplémentaires restant à la charge de l'hôpital. À l'inverse, si l'hôpital négocie un prix de 80, l'Assurance maladie remboursera 90 à l'hôpital ($80 + \text{la moitié de } 20$).

Jusqu'à la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) de 2014, un médicament était inscrit sur la liste en sus pour toutes ses indications. Aujourd'hui, **l'inscription sur la liste en sus se fait indication par indication**, ce qui permet une gestion plus fine et plus dynamique de cette liste. Cette réforme a notamment permis de mieux s'adapter aux nouveaux anticancéreux qui se développent progressivement sur des indications successives, avec des **niveaux d'efficacité différents d'une indication à l'autre**. Cela peut être le cas par exemple d'un médicament d'immunothérapie qui bénéficie d'une AMM d'abord dans le traitement du cancer du poumon et qui

va ensuite bénéficier d'une extension d'indication dans le traitement du cancer de la vessie. Le décret du 25 mars 2016 est quant à lui venu préciser les critères d'inscription à la liste en sus. Il en définit quatre cumulatifs¹²¹ :

1. Le médicament doit être **majoritairement utilisé à l'hôpital** ;
2. Le médicament doit **apporter un service médical rendu (SMR) important** ;
3. Le médicament doit **apporter une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, importante ou modérée (ASMR I à III)** ;
4. Le coût de ce produit n'est **pas compatible avec les tarifs des séjours concernés** (coût supérieur de 30 % au montant du forfait).

Les médicaments d'ASMR IV ou V ne peuvent donc pas être inscrits sur la liste en sus, sauf si leurs comparateurs cliniquement pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus. Par ailleurs, les médicaments avec un niveau d'ASMR IV peuvent également être inscrits sur la liste en sus si et seulement s'ils ne disposent d'aucune alternative (thérapeutique ou chirurgicale) et que la HAS a estimé qu'il avait un **Intérêt de Santé Publique (ISP)**. Il est important de noter qu'initialement, les modalités d'inscription à la liste en sus n'étaient pas connectées au niveau d'ASMR, ce dernier ayant pour fonction d'apprécier le degré d'innovation mais pas de conditionner l'accès au remboursement (ce qui est plutôt le rôle du SMR). Dans

¹²¹ Site du Ministère des solidarités et de la santé consulté le 31 mars 2018, Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus », <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevs/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>

son récent rapport sur l'accès précoce à l'innovation¹²², le Sénat souligne que « **le critère d'inscription fondé sur [l'ASMR] apparaît comme non pertinent et dévoyé de son objectif initial** » et indique que la présidente de la HAS elle-même reconnaît qu'il « *n'a pas vocation à déterminer un mode de prise en charge ou un critère d'accès au remboursement* ». La réforme des critères d'inscription à la liste en sus a ainsi conduit à des situations de blocages automatiques d'accès à des innovations thérapeutiques dans des pathologies qui ne bénéficient pas d'alternative thérapeutique satisfaisante, suscitant plusieurs polémiques avec les représentants d'associations de patients concernées¹²³.

Il existe ensuite une **gestion dynamique de la liste en sus**, le Ministère des Solidarités et de la Santé s'autorisant à radier certains produits dont l'ASMR serait réévaluée à la baisse et/ou dont le prix baisserait suffisamment pour qu'il puisse être pris en charge directement dans le cadre du GHS.

¹²² Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, *op. cit.*

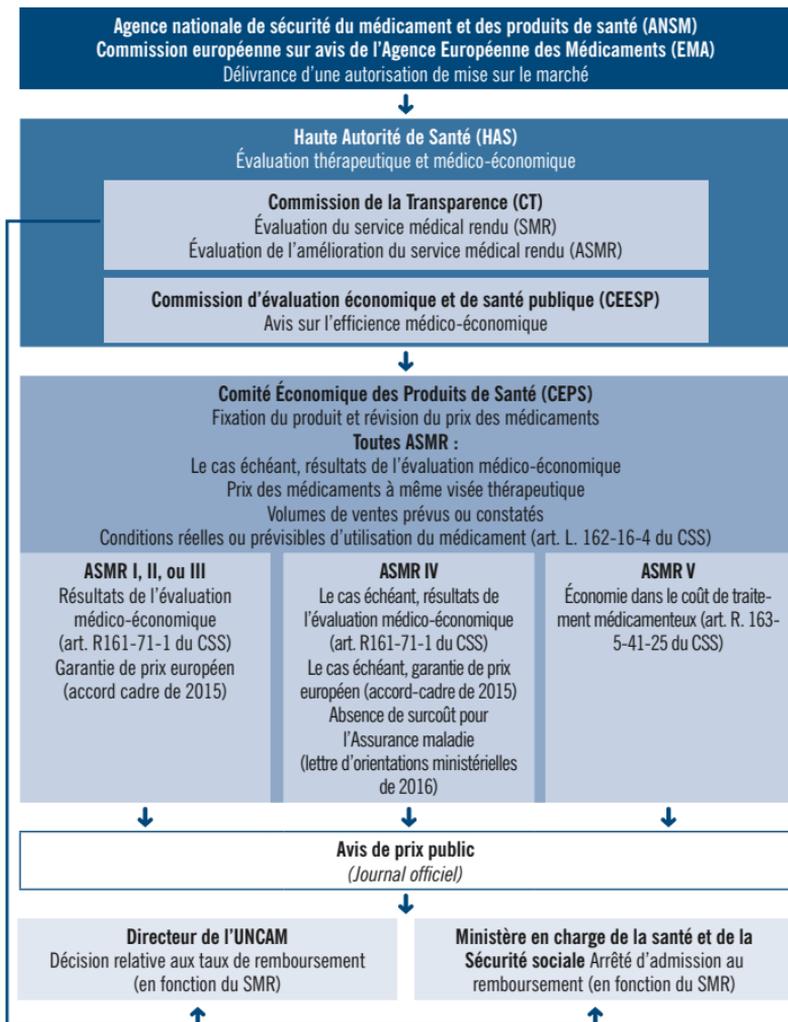
¹²³ Mise à jour : un arrêté du 28 août 2019 (JORF n° 0203 du 1 septembre 2019, texte n° 18) précise les modalités d'une expérimentation « article 51 » concernant la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital. Pour les établissements de santé qui souhaiteraient y participer, cette expérimentation comporterait un volet sur la collecte de données d'utilisation de ces médicaments et un volet sur les modalités de financement et les critères d'admission sur la liste en sus. En particulier, il n'y aurait plus de référence au niveau d'ASMR. Cette expérimentation est rendue possible pour une durée de trois ans.

Le CAQES : outil d'amélioration de l'efficacité des soins à l'hôpital

Le **Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficacité des Soins** (CAQES) a été créé par l'article 81 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2016. Il lie l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'organisme local d'assurance maladie et les établissements de santé autour d'objectifs partagés. Parmi ces objectifs, plusieurs concernent la politique du médicament à l'hôpital comme notamment :

- l'incitation à la promotion de la prescription des produits du répertoire des génériques ou biosimilaires ;
- les engagements relatifs aux dépenses et au respect des référentiels pour les médicaments et dispositifs médicaux de la liste en sus.

Schéma de synthèse : le système français de régulation du médicament



1.3.3. Procédure d'accès précoce : l'ATU

1.3.3.1. Histoire et principe du mécanisme d'ATU

En lisant dans la première partie de ce rapport, on comprend l'impatience de certaines associations de patients quant à la mise à disposition rapide d'innovations thérapeutiques présumées efficaces. Cela a été particulièrement le cas vers la fin des années 1980, au paroxysme épidémiologique et médiatique du Sida en France et au moment où les premières thérapies se développaient¹²⁴.

Le 8 décembre 1992, une **procédure d'accès à des médicaments en amont de l'autorisation de mise sur le marché** (AMM) a été créée. Ce mécanisme nommé **autorisation temporaire d'utilisation** (ATU) vise des **maladies graves sans alternative thérapeutique** et permet l'utilisation en France de médicaments n'ayant pas encore obtenu d'AMM mais dont les premiers résultats d'essais cliniques laissent présumer leur **efficacité** et leur **sécurité**. En 1994, une unité ATU est établie au sein de l'**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé** (agence remplacée ensuite par l'ANSM). Dispositif pionnier en Europe, il a permis à de nombreux patients français d'être parmi les premiers à bénéficier d'innovations thérapeutiques dans des maladies graves, plusieurs mois avant leur AMM.

¹²⁴ Launet Q., Brouard A., et Doreau C., « Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France », *Revue d'histoire de la pharmacie*, 2004, vol. 92, n° 341, p. 47-54.

1.3.3.2. Critères d'éligibilité et modalité de dispensation des médicaments sous ATU

L'ATU, **dispositif d'accès dérogatoire**, est très encadré et ne peut être mis en place que si quatre critères sont réunis :

- le médicament est destiné à **traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares** ;
- il n'existe **pas d'autre traitement approprié** sur le marché ;
- le **rapport bénéfice/risque est présumé favorable** généralement sur la base d'une étude de phase II ;
- la **prise en charge ne peut être différée** (impasse thérapeutique).

Il existe deux types d'ATU, l'une et l'autre étant toujours au préalable autorisée par l'ANSM :

- l'ATU **de cohorte (ATUc)** : sollicitation à l'initiative de l'industriel, à l'issue d'une phase II ou III d'essais cliniques. En cas d'accord de l'ANSM, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations est alors déterminé pour **un groupe de patients**. Les médicaments ayant une ATUc sont uniquement dispensés au sein des pharmacies hospitalières ;
- l'ATU **nominative (ATUn)** : sollicitation à l'initiative d'un médecin prescripteur et valable pour **un seul patient**.

Jusqu'à récemment, l'ATU prenait fin dès l'obtention de l'AMM. Mais pour éviter une suspension de la prise en charge entre l'AMM et

l'accès effectif à l'issue de la procédure d'évaluation et de fixation du prix, un **dispositif d'accès « post-ATU »** a été mis en place (article 48 de la LFSS 2014). Depuis la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2019, une ATU peut être accordée après la délivrance de l'AMM pour des indications non autorisées par ladite AMM.

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Un autre mécanisme existe pour les médicaments qui disposent d'ores et déjà d'une AMM mais dont l'ANSM évalue une présomption de rapport bénéfice/risque favorable en dehors du cadre de cette AMM. Contrairement à l'ATU, **la RTU est établie à l'initiative de l'ANSM et non à la demande du laboratoire pharmaceutique.**

Elle vise à encadrer et sécuriser une pratique de prescription hors AMM, dépourvue auparavant de tout cadre réglementaire. Elle est accordée pour une durée de trois ans renouvelables. Si la HAS recommande ou a émis un avis favorable à la prise en charge du médicament, son coût est directement pris en charge par l'Assurance maladie.

Dans la liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU¹²⁵, on trouve par exemple Avastin® (bevacizumab) dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire - maladie dégénérative de l'œil - ou encore Keytruda® (pembrolizumab) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome (cancer de la peau) de stade III après résection complète. Ces deux médicaments bénéficient d'AMM pour d'autres indications, mais pas celles pour lesquelles s'appliquent la RTU.

¹²⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU, [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1), consulté le 14 juillet 2019.

La première partie de ce rapport a permis de mettre à plat les mécanismes de régulation des médicaments innovants en France et en Europe, et de mobiliser quelques exemples étrangers. Nous avons vu qu'il était difficile de proposer une définition sans équivoque de l'innovation thérapeutique, mais qu'il s'agit justement du principal enjeu des mécanismes de régulation et des débats qui les entourent. En effet, en proposant une définition de l'innovation thérapeutique, le régulateur a un impact direct sur l'accès au remboursement et le prix des médicaments innovants. Si les pays de l'Union européenne ont su s'accorder sur les critères qui conduisent à délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM), **l'évaluation médico-économique qui conduit à la prise en charge des médicaments par les assurances maladies reste une prérogative de chaque État**, avec ses propres critères, ses propres institutions, ses propres dispositifs d'accès accélérés ou précoces.

La France se distingue des autres pays en séparant fortement la question de l'évaluation faite par la HAS de celle de la fixation du prix négociée avec le CEPS. Au sein de la HAS, l'évaluation médico-scientifique et l'évaluation médico-économique sont aussi bien distinctes, la première étant réalisée au sein de la Commission de la Transparence (CT) et la seconde au sein la Commission Évaluation Économique et Santé Publique (CEESP). En amont de l'AMM, la France bénéficie d'un mécanisme dérogatoire d'accès précoce pour les médicaments présumés innovants : il s'agit de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Dans la seconde partie du rapport, on verra que **ces modalités de régulation sont aujourd'hui questionnées** au regard des délais d'accès aux innovations thérapeutiques jugés « trop longs » par certains acteurs ou des difficultés de financement qu'elles peuvent poser.

LES NOUVEAUX ENJEUX DE NOTRE SYSTÈME DE SANTÉ FACE À L'INNOVATION

La seconde partie de notre rapport vise à questionner notre modèle de régulation et essayer d'identifier les limites auxquelles il est ou pourrait être confronté dans un avenir proche. Deux axes de questionnements seront approfondis afin de comprendre les nouveaux enjeux de notre système de santé face à l'innovation.

1. **Sommes-nous en train de vivre un changement de paradigme de l'innovation thérapeutique ?** L'innovation a-t-elle changé de nature ? Les modalités de développement et les coûts de recherche et développement (R&D) pour mettre sur le marché un médicament ont-ils augmenté ?
2. **Notre modèle est-il toujours adapté au contexte contemporain de l'innovation thérapeutique ?** Sommes-nous confrontés à un problème d'accès aux médicaments innovants ? Existe-t-il un problème de soutenabilité budgétaire ? Notre pays est-il toujours attractif dans la compétition mondiale pour l'innovation ?

2.1. Nouveaux paradigmes de l'innovation thérapeutique et problématique du prix

2.1.1. L'innovation thérapeutique est-elle en train de changer de nature ?

Médicaments biologiques, thérapies géniques, immunothérapies contre le cancer, etc. Ces termes ont marqué l'actualité scientifique et médicale de cette dernière décennie. Ce sont autant de mécanismes d'actions innovants, médicaments issus de nombreuses années de recherche, résultats d'essais cliniques prometteurs. Assistons-nous pour autant à un « retour de l'innovation »¹²⁶ comme l'a parfois annoncé l'industrie pharmaceutique ? S'il est incontestable que d'immenses progrès thérapeutiques ont été réalisés, est-il vraiment possible d'objectiver un « **retour de l'innovation** » ? D'abord, qu'entend-on nous par cette expression ? L'innovation aurait-elle disparu pour ensuite mieux revenir ? De quelle innovation parlons-nous ? Sont-ce des innovations de rupture, des innovations incrémentales ? **L'innovation reviendrait-elle en nombre (beaucoup de nouvelles molécules) ou en force (un pas de géant dans la lutte de maladie autrefois mal prises en charge) ?**

2.1.1.1. Approche quantitative

Il est difficile d'objectiver totalement le retour de l'innovation étant donné qu'il n'est ni employé ni perçu de la même manière de la part d'une entreprise pharmaceutique, d'une association de patients,

¹²⁶ Article Le Généraliste, *182 médicaments préenregistrés : le Leem annonce « le retour de l'innovation »*, https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2015/01/22/182-medicaments-preenregistres-le-leem-annonce-le-retour-de-linnovation_259671, consulté le 31 mai 2018.

d'une société savante ou du régulateur.

Dans son rapport annuel 2018¹²⁷, l'**EMA indique avoir constaté une augmentation continue des demandes d'AMM entre 2014 et 2016 (de 100 à 114) mais un ralentissement entre 2016 et 2018.** L'année dernière, l'EMA a en effet reçu un total de 84 demandes pour une évaluation initiale, soit 6 % de moins qu'en 2017. Pourtant l'indicateur du nombre d'AMM n'est pas suffisant pour qualifier le retour de l'innovation, puisqu'il **ne permet pas de distinguer les innovations thérapeutiques parmi l'ensemble des demandes.** Pour tenter de mieux lire la dynamique spécifique des innovations, nous avons décidé de mobiliser trois sources de données entre 2000 et 2017 (les données plus récentes ne sont pas accessibles de manière homogène) :

- le **nombre d'ATU de cohortes octroyées.** Il ne s'agit pas à proprement parler d'un indicateur du retour de l'innovation, mais il nous éclaire sur l'évolution du degré de « présomption » d'innovation par l'ANSM ;
- le **nombre d'ASMR I à IV octroyées.** La question du « durcissement » réel ou ressenti des critères de l'ASMR mise de côté, la HAS évalue le progrès thérapeutique relatif des molécules et est un bon indicateur de ce que les pouvoirs publics considèrent comme des innovations ;
- l'**analyse des cotations de la revue *Prescrire***¹²⁸. S'il s'agit d'une évaluation moins académique, elle n'en est pas moins très

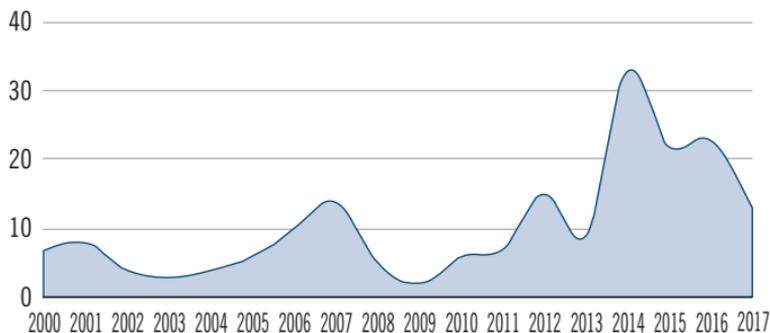
¹²⁷ European Medicines Agency (EMA), Annual Report 2018, *The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health in 2018*, 2018.

¹²⁸ « L'année 2018 du médicament, en bref », *Prescrire*, Février 2019.

reconnue parmi les professionnels de santé. En outre, son échelle de notation peut relativement être rapprochée de celle de la HAS, même si la méthodologie d'évaluation n'est pas la même¹²⁹.

L'augmentation du nombre d'ATU de cohortes octroyées

Nombre d'ATU de cohortes octroyées par l'ANSM entre 2000 et 2017



Sources : Rapport d'activité ANSM 2016 et 2017, rapport d'activité Afssaps 2011.

Délivrées par l'ANSM, les ATU sont des dispositifs dérogatoires visant à faciliter l'accès des patients à des traitements dont le rapport bénéfice/risque est présumé favorable pour des pathologies graves et souvent sans alternative thérapeutique satisfaisante. Lorsqu'on observe le nombre d'ATU de cohortes octroyées depuis l'an 2000, on distingue trois périodes :

¹²⁹ Dedryver V., « Comparaison des avis de la Commission de Transparence et de la revue Prescrire concernant les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications) en ambulatoire entre 2013 et 2015 », *Médecine humaine et pathologie*, 2017.

- **2000 - 2009** : période où le nombre d'ATUc octroyées chaque année reste relativement faible et stable (un peu plus de six par an en moyenne sur cette période) ;
- **2010 - 2014** : période où le nombre d'ATUc augmente de manière significative (environ 14 par an en moyenne sur cette période, avec un pic de 33 ATUc en 2014) ;
- **2015 - 2017** : période qui semble indiquer un ralentissement progressif du nombre d'ATU octroyées, avec un volume annuel en moyenne plus important que sur les autres périodes (19 par an) mais tendancielle en baisse.

La montée en puissance des ATU ces six dernières années peut s'expliquer par la nouvelle politique engagée en 2012 par l'ANSM qui vise à « *privilégier, pour tous les patients en situation d'impasse thérapeutique, un accès équitable et encadré aux traitements innovants, par le développement des ATU de cohorte* »¹³⁰.

De ce point de vue, on observe un retour de l'innovation. Mais le récent rapport du Sénat¹³¹ sur l'accès précoce à l'innovation thérapeutique souligne aussi que les traitements éligibles au dispositif d'ATU – et donc nécessaires pour des patients en impasse thérapeutique – ne se révèlent pas toutes être des innovations au titre de leur évaluation *a posteriori* par la HAS. **Si l'analyse statistique permet de vérifier que les médicaments qui ont bénéficié d'une ATU obtiennent en général de meilleures ASMR que les autres, dans le détail on remarque**

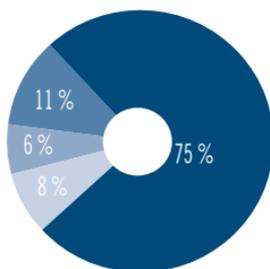
¹³⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), *Rapport annuel 2016*.

¹³¹ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, *op. cit.*

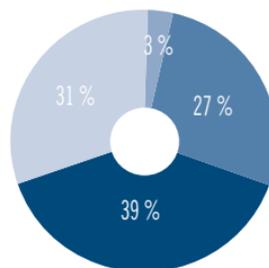
quelques exceptions. En analysant les ATU de cohortes entre 2012 et 2017, 11 % d'entre elles ne sont au final pas éligibles au remboursement (SMR insuffisant), 31 % obtiennent une ASMR V, 39 % une ASMR IV, 27 % une ASMR III et 3 % une ASMR II¹³².

SMR et ASMR accordés pour 75 indications ayant bénéficié d'une ATU de cohorte entre 2012 et 2017

1. SMR accordé



2. ASMR accordée



Le critère de l'ATU ne semble donc pas à lui seul être une indication suffisante pour juger du retour en nombre de l'innovation thérapeutique. Cet écart entre le nombre d'ATU octroyées et l'évaluation par la HAS est jugé par certains comme un manque de cohérence de la politique d'évaluation des médicaments. Elle est aussi le reflet d'une approche différente entre l'ANSM et la HAS. **L'ANSM se positionne plus en amont dans le cycle de développement d'un médicament sur la base d'essais cliniques de phase II ou de phase III non finalisés** et assume donc une prise de risque en anticipant l'accès à des

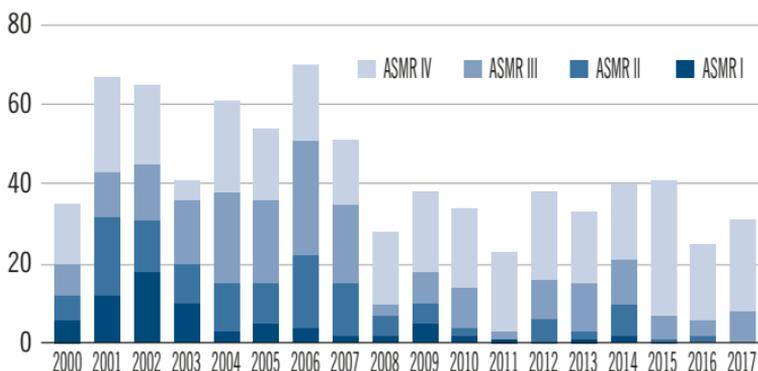
¹³² Corthier M., Mézerette B., Maillant L., Sales J., Planel M.-P., et Sam E., « The French compassionate use of medicinal products program (2012-2017) : health technology assessment and pricing implications », Barcelone, Espagne, 2018.

traitements qui n'ont pas définitivement démontré leur efficacité mais pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique satisfaisante.

La HAS quant à elle se positionne sur la base des résultats des essais cliniques les plus avancés et évalue l'efficacité relative d'un produit par rapport aux stratégies thérapeutiques actuelles, ce qui implique une plus grande sévérité dans l'évaluation de l'innovation.

Le ralentissement des ASMR : baisse de l'innovation ou renforcement des critères d'évaluation ?

**Nombre d'ASMR I, II, III et IV octroyées
par la HAS entre 2000 et 2017**



Source : rapports d'activité de la HAS et de la Commission de la Transparence de 2004 à 2017, le rapport de 2004 permettant d'obtenir les données depuis l'an 2000.

En observant le nombre d'ASMR I, II, III et IV délivrées par la HAS entre 2000 et 2017, on remarque quasiment **la dynamique inverse de celle des ATU**. À partir de 2008, leur nombre global diminue. On compte en effet une moyenne annuelle d'un peu plus de 55 molécules ASMR I à IV entre 2000 et 2007 pour tomber à une

moyenne d'environ 30 molécules par an sur la période 2008 - 2017. Dans la répartition des ASMR sur une même année, on observe également :

- **la raréfaction des ASMR I à III et l'augmentation des ASMR IV**, avec un rapport qui s'inverse quasiment entre les deux périodes. Entre 2000 et 2007 (hors ASMR V et autre) environ deux tiers des molécules étaient des ASMR I à III et un tiers des ASMR IV. Entre 2008 et 2017, environ deux tiers sont évaluées ASMR IV¹³³ ;
- dans les détails, **les ASMR I et II se font de plus en plus rares**. On comptait en moyenne environ sept ASMR I et 13 ASMR II par an entre 2000 et 2007. Ces chiffres s'effondrent respectivement à un et trois sur la période 2008 – 2009 ;
- en parallèle, on note **une part nettement plus importante d'ASMR V** dès l'année 2006¹³⁴. Elle va de pair avec **une augmentation des molécules évaluées dans cette période** (une moyenne d'environ 200 molécules par an entre 2000 et 2005 qui passe à environ 290 molécules par an entre 2006 et 2017).

Mises bout à bout, ces données décrivent bien une augmentation des médicaments candidats, mais du point de vue de la HAS, une diminution des innovations, à partir de 2008. On peut aussi soutenir l'hypothèse que sur un marché du médicament qui s'est fortement

¹³³ Sur la période 2000-2007, on observe la répartition suivante au sein des ASMR I à IV : 13,5 % d'ASMR I, 23 % d'ASMR II, 32 % d'ASMR III et 31,5 % d'ASMR IV. Sur la période 2008-2017, la part des ASMR IV devient largement majoritaire : 3,9 % d'ASMR I, 9,4 % d'ASMR II, 22,4 % d'ASMR III et 64,3 % d'ASMR IV.

¹³⁴ « La proportion de produits "sans ASMR" (ASMR V) est passée de 60 % à 70 % environ dans les années 2000 - 2005, à 80 - 90 % après 2005 » - Le Pen C., « Une (brève) histoire de la Commission de la Transparence », *op. cit.*

développé ces 20 dernières années – **de plus en plus rares sont les pathologies qui ne bénéficient d'aucune solution thérapeutique, même faiblement efficace – l'évaluation de la HAS est devenue plus exigeante.** En fondant majoritairement ses avis sur des études de phase III comparatives, il est plus difficile d'obtenir une bonne évaluation pour des innovations qui améliorent significativement la prise en charge de pathologies qui ont déjà vécu une vague d'innovations par le passé. **Il est devenu aujourd'hui impossible d'obtenir des ASMR I sans que le médicament démontre sa supériorité face à un comparateur cliniquement pertinent alors qu'au début des années 2000, des études de non-infériorité ou des études de phases III versus un placebo avaient pu suffire**¹³⁵. En oncologie notamment, certains produits pour lesquels il existait un besoin médical fort ont bénéficié d'ASMR élevées sans soumettre d'études de phase III¹³⁶.

¹³⁵ Quelques exemples : ASMR de niveau I obtenue pour le traitement NEULASTA® en 2003 sur la base de deux études de non infériorité à un traitement évalué en 1991 (<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031388.pdf>), ASMR I attribuée au ZOCOR® en 2003 sur la base d'une étude comparative de phase III vs placebo (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-031453_zocor_20_mg_-_40_mg_.pdf), ASMR I attribuée en 2002 à AVONEX® sur la base d'une étude comparative de phase III vs placebo (https://www.biogen-france.fr/content/dam/corporate/fr_FR/pdfs/AVONEX/ct031305_avonex.pdf).

¹³⁶ Quelques exemples : ASMR de niveau II accordée à VELCADE® en 2004 sur la base d'une étude de phase II non comparative et sous réserve de la réalisation d'une étude de suivi de cohorte (<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031654.pdf>).

La France est-elle plus sévère avec l'innovation que les États-Unis ?

L'organisation IPSOR (*The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research*) a réalisé une analyse¹³⁷ comparative de l'appréciation du caractère innovant des médicaments entre les États-Unis (FDA) et la France (HAS). Elle **compare le niveau d'ASMR obtenu en France avec le statut de « breakthrough therapy » accordé aux États-Unis**. Il faut noter que ces deux statuts, s'ils sont considérés comme des éléments permettant de qualifier l'innovation en France et aux États-Unis, sont différents l'un de l'autre. À l'inverse de l'ASMR, le statut de *breakthrough therapy* intervient avant l'AMM. Il vise à « accélérer le développement et l'enregistrement de médicaments qui auraient le potentiel de traiter des maladies graves et pour lesquels on dispose de données cliniques préliminaires indiquant que le médicament pourra améliorer de façon significative le traitement des patients par rapport à d'autres traitements existants »¹³⁸.

L'étude se fonde sur une cohorte de 51 médicaments de première indication évalués par la HAS et approuvés par la FDA entre janvier 2013 et octobre 2018.

¹³⁷ Sam E., Adamson B., et Garrison L., « Discordant designations of breakthrough drug innovation: France versus the United States », Barcelona, Spain, 2018.

¹³⁸ Site internet de la FDA, <http://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>, consulté le 14 juillet 2019.

**Tableau comparatif du niveau d'ASMR donné
par la HAS (France) au statut de « *breakthrough therapy* »
délivré par la FDA (États-Unis)**

		HAS		FDA	
ASMR	Définition	<i>Breakthrough</i>	Non <i>Breakthrough</i>	Total	
I	Innovation majeure	0	0	0	49 %
II	Innovation importante	4	1	5	
III	Amélioration modérée	12	8	20	
IV	Amélioration mineure	19	0	19	37 %
V	Pas d'amélioration	7	0	7	14 %
Total		42	9	51	
		82 %	18 %		

Source : schéma adapté de Sam E., Adamson B., et Garrison L., « *Discordant designations of breakthrough drug innovation: France versus the United States* », Barcelone, Espagne, 2018.

Ce tableau synthétise l'analyse des 51 médicaments retenus. Il compte d'une part le nombre de médicaments pour chaque niveau d'ASMR en France (voir colonne « total ») et d'autre part le nombre de médicaments ayant obtenu le statut de *breakthrough therapy* aux États-Unis (voir colonne « *breakthrough* »).

De cette analyse, nous retenons trois principaux enseignements :

1. Il existe de **nombreuses discordances entre l'approche américaine et l'approche française**. On compte par exemple neuf médicaments considérés comme innovants par la HAS qui ne bénéficient pas du statut de *breakthrough therapy* aux États-Unis. À l'inverse, **26 médicaments avec le statut de *breakthrough therapy* ont été évalués ASMR IV ou V en France**.
2. Globalement, **la HAS est plus restrictive que la FDA** : 82 % des 51 médicaments analysés sont considérés comme innovants par la FDA alors que la HAS a octroyé une ASMR II ou III à seulement 49 % d'entre eux – et cela ne concerne pas systématiquement les mêmes – et aucune ASMR I.
3. Dans une perspective internationale, les différences entre ces deux approches rendent l'accès au marché difficile à prédire. Les **signaux dissonants envoyés par ces deux institutions de référence au niveau mondial rendent le marché moins lisible** pour les acteurs industriels internationaux et les potentiels investisseurs.

La comparaison avec l'évolution des cotations de la revue Prescrire

Chaque année, la revue *Prescrire* établit son palmarès des médicaments et les classe sur une échelle de sept niveaux¹³⁹ :

- « **Bravo** » : une appréciation d'exception attribuée à un progrès thérapeutique majeur.

¹³⁹Voir la typologie détaillée sur le site Prescrire.org : <http://www.prescrire.org/Fr/109/528/53757/5505/ReportDetails.aspx>

- « **Intéressant** » : un progrès thérapeutique important avec certaines limites.
- « **Apporte quelque chose** » : un médicament à prendre en compte, sans qu'il bouleverse tout le domaine thérapeutique considéré.
- « **Éventuellement utile** » : un intérêt thérapeutique supplémentaire minime.
- « **N'apporte rien de nouveau** » : un médicament qui s'apparente à un *me-too*.
- « **Pas d'accord** » : un rapport bénéfice/risque défavorable.
- « **La rédaction ne se prononce pas** » : un jugement en suspens dans l'attente d'une évaluation plus approfondie.

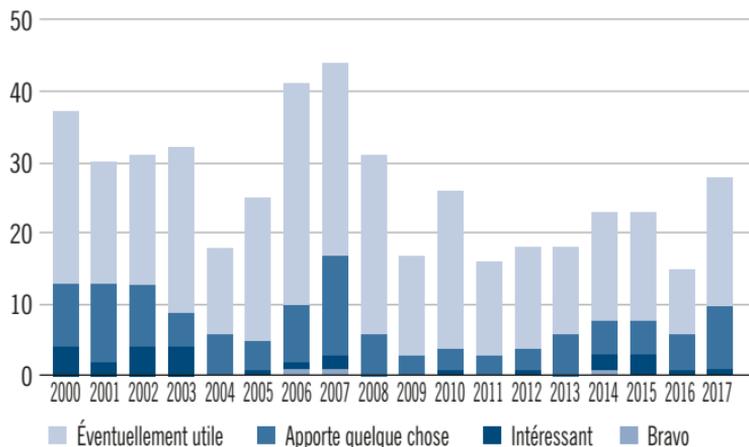
En matière de méthode d'évaluation, la revue *Prescrire* souhaite se distinguer de la HAS sur plusieurs aspects¹⁴⁰. D'abord, elle revendique un prisme **centré sur le patient** et s'adresse avant tout à ses lecteurs, les professionnels de santé. Ensuite, elle revendique s'appuyer sur une revue plus exhaustive des données disponibles¹⁴¹. Enfin, elle souligne son indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique mais aussi vis-à-vis « *des autorités de l'État, des agences du*

¹⁴⁰ « Cotation Prescrire des médicaments, kesako ? », *Prescrire*, Février/2011.

¹⁴¹ Parmi les sources complémentaires énumérées par Prescrire dans sa note explicative : « bibliographie internationale », « travaux des agences du médicament et organismes d'évaluation », « documentation recensée par le réseau de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) », « documentation (en particulier non publiée) demandée aux firmes pharmaceutiques ». Mura P. et B. Toussaint, « Règlement des palmarès Prescrire », *Prescrire*, 15 octobre 2011, p. 4.

médicament, de la Sécurité sociale et de tout autre gestionnaire du système de soins »¹⁴².

Évolution des cotations de la revue *Prescrire* entre 2000 et 2017



Source : revue *Prescrire* 2009¹⁴³ et 2019¹⁴⁴.

Pour comparer la tendance dessinée par *Prescrire* à celle dessinée par les ASMR, nous nous sommes appuyés sur les travaux du Dr Victoria Dedryver¹⁴⁵ qui a comparé l'ensemble des avis de la HAS avec la cotation *Prescrire* entre 2013 et 2015. Elle avait alors

¹⁴² Mura P. et Toussaint B., « Règlement des palmarès *Prescrire* », *Prescrire*, 15 octobre 2011, p. 4.

¹⁴³ « L'année 2008 du médicament : gare à la non-qualité », *Prescrire*, février/2009.

¹⁴⁴ « L'année 2018 du médicament, en bref », *op. cit.*

¹⁴⁵ Dedryver V., « Comparaison des avis de la commission de transparence et de la revue *Prescrire* concernant les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications) en ambulatoire entre 2013 et 2015 », *op. cit.*

formalisé le tableau suivant afin d'évaluer les écarts d'évaluation entre les différentes méthodologies :

	SMR insuffisant	ASMR V	ASMR IV	ASMR III	ASMR II	ASMR I
Pas d'accord						
N'apporte rien de nouveau						
Éventuellement utile						
Apporte quelque chose						
Intéressant						
Bravo						

Source : Dedryver V., « Comparaison des avis de la commission de transparence et de la revue *Prescrire* concernant les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications) en ambulatoire entre 2013 et 2015 », *Médecine humaine et pathologie*, 2017.

Ainsi, une ASMR I correspond dans sa définition à la cotation « Bravo », l'ASMR II à la cotation « Intéressant », l'ASMR III à la cotation « Apporte quelque chose » et l'ASMR IV à la cotation « Éventuellement utile ». Ce sont ces quatre grades que nous avons intégrés dans notre graphique. En passant en revue l'ensemble des médicaments évalués par *Prescrire* entre 2013 et 2015, on vérifie une concordance entre les deux évaluations. L'écart, lorsqu'il existe, n'excède jamais deux niveaux. Et en règle générale, *Prescrire* est plus sévère.

En comparant les deux graphiques d'évolution du nombre d'ASMR et du niveau de cotation *Prescrire* entre 2000 et 2017, on constate

qu'ils se superposent quasiment : les tendances sont comparables et la revue *Prescrire* semble globalement plus sévère. D'un point de vue purement quantitatif, les cotations *Prescrire* n'indiquent pas non plus un retour massif de l'innovation.

Bilan de l'approche quantitative

Nous constatons donc une **baisse tendancielle du nombre de molécules enregistrées en tant qu'« innovations » chaque année** (niveau d'ASMR élevé). Cette baisse peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- **la couverture des besoins thérapeutiques est globalement meilleure** aujourd'hui, rendant plus rare l'innovation de rupture ;
- **l'exigence des critères d'évaluation de la HAS s'est renforcée.** On observe de manière empirique que la HAS est plus frileuse aujourd'hui qu'au début des années 2000 à accorder des niveaux d'ASMR élevés sans étude de phase III avec comparateur actif.

Enfin, une telle approche quantitative serait encore plus intéressante si elle permettait d'anticiper l'avenir, sur **le modèle d'un horizon scanning qui donne de la visibilité sur les innovations attendues dans les prochaines années** au regard des projets de recherches en cours. De ce point de vue, certains acteurs prédisent une arrivée massive d'innovations thérapeutiques dans les dix prochaines années. Une étude de 2016 d'IMS Health¹⁴⁶ indiquait que 225 nouvelles molécules étaient attendues entre 2016 et 2020 contre 184 entre 2011 et 2015. Le retour « quantitatif » de l'innovation pourrait donc

¹⁴⁶ IMS Health, Résultats de l'étude Intelligence.360 Le marché pharmaceutique mondial en progression de 8,9 % par rapport à 2014, 2016.

être pour demain. Plus récemment encore, le Leem annonçait « *l'arrivée de vagues d'innovations thérapeutiques sans précédent* » d'ici 2030 en mettant en avant les milliers d'essais thérapeutiques en cours à travers le monde¹⁴⁷.

Plus que le nombre de produits dits « innovants » soumis aux variations d'appréciation des agences, c'est leur nature et leur proposition de valeur qui peut mieux caractériser un éventuel retour de l'innovation.

2.1.1.2. Approche qualitative

Dans quelle mesure l'innovation a-t-elle changé de nature ? De manière très schématique, nous observons que nous sommes en train de passer de médicaments principalement distribués en ville pour de vastes populations cibles à des médicaments distribués à l'hôpital pour des populations de plus en plus restreintes. Les nouvelles innovations semblent se distinguer des innovations passées selon trois aspects :

- elles **s'appuient de plus en plus systématiquement sur les avancées de la génétique et la mise en évidence de marqueurs biologiques** pour cibler les patients et optimiser les réponses thérapeutiques, notamment en oncologie ;
- elles **formulent une proposition de valeur plus élevée qui s'exprime de plus en plus en termes de guérison ou d'éradication de certaines pathologies** et non plus seulement en termes de « chronicisation » : c'est le cas des traitements contre l'hépatite C,

¹⁴⁷ Leem et Futuribles, *Santé 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé*, 2019.

de l'immunothérapie en oncologie ou encore de la vaccination contre le cancer du col de l'utérus ;

- elles **s'adressent à des populations souvent restreintes**, soit parce qu'il s'agit de produits qui arrivent tardivement dans la stratégie thérapeutique (traitements de deuxième, troisième ligne ou plus), soit parce que ce sont des traitements qui s'adressent à des maladies orphelines, souvent d'origine génétique.

L'ère des médicaments biologiques et des thérapies géniques

La seconde partie du XX^e siècle a été dominée par des médicaments chimiques. Il s'agit de l'ère des médicaments dits « *blockbusters* », des médicaments susceptibles de traiter une large population cible comme les statines dans le cholestérol, les bêtabloquants pour les maladies du cœur, les inhibiteurs de la pompe à proton en gastrologie ou les antirétroviraux dans le Sida. La fin du XX^e siècle et le XXI^e siècle ont initié le **virage des médicaments biologiques et des thérapies géniques**. Ces vingt dernières années ont par exemple vu l'arrivée des anti-TNF alpha dans les maladies inflammatoires et auto-immunes (1998), des anticorps monoclonaux anti PD-1/PDL-1 à l'origine de traitements d'immunothérapie dans le cancer (2015) ou plus récemment les CAR-T cells en hématologie (2018).

Ces derniers champs d'innovation ont pu s'ouvrir grâce à des progrès importants en recherche fondamentale¹⁴⁸ dans la **compréhension des mécanismes biologiques** des pathologies et du système immunitaire, mais aussi à **l'accès facilité à des technologies** comme

¹⁴⁸ Le prix Nobel de médecine 2018 a été décerné à deux chercheurs en immunologie : James Allison (université du Texas) et Tasuku Honjo (université de Kyoto) dont les travaux ont conduit à la mise sur le marché des anti-PD1 et anti-PDL1.

le **séquençage du génome** qui ouvre de nouveaux espoirs pour la recherche. Dans son discours inaugural au Collège de France, le chimiste Bernard Meunier expliquait ainsi que le « *coût de l'analyse complète de l'ADN d'une personne s'est effondré en une dizaine d'années : en 2001, le coût du séquençage du génome d'un individu était de l'ordre de 100 millions de dollars alors qu'en 2014, il est à peine au-dessus de 1 000 dollars* »¹⁴⁹.

De la promesse de « chronicisation » à la promesse de guérison ou d'éradication

Certaines innovations thérapeutiques permettent d'offrir des mois voire des années de vie en plus au patient dans des pathologies qui avaient jusqu'alors un faible pronostic vital. C'est notamment le cas dans le cancer avec des immunothérapies qui stoppent la progression de la maladie sur de nombreuses années pour les plus efficaces d'entre elles. On parle de la « **chronicisation** » de certains cancers, c'est-à-dire que le patient parvient à vivre longtemps malgré la maladie.

Mais de plus en plus, les innovations thérapeutiques offrent la perspective d'une **guérison totale de pathologies autrefois incurables**. C'est le cas pour l'immunothérapie qui présente des cas de rémission. Mais le plus emblématique est celui des nouveaux traitements contre l'hépatite C (2014), qui promettent l'éradication à terme de cette pathologie en soignant les patients actuels et en réduisant ainsi progressivement son épidémie. De la même manière, certains vaccins ou médicaments de prévention portent l'espoir de l'**éradication** totale de certaines épidémies. À titre d'exemple, une

¹⁴⁹ Meunier B., « L'innovation thérapeutique », *op. cit.*

étude australienne a récemment démontré qu'un fort niveau de dépistage et de vaccination contre le papillomavirus (HPV) permettra d'éradiquer le cancer du col de l'utérus d'ici 2028 dans ce pays¹⁵⁰.

Vers des traitements plus personnalisés, pour des populations plus restreintes

On observe aussi un basculement des principaux domaines thérapeutiques qui bénéficient le plus de l'innovation et concentrent les efforts de recherche. **Aujourd'hui, la cancérologie domine largement les projets de recherche** : le Leem compte plus de 4 000 essais cliniques en cours dans le domaine du cancer, 445 dans les maladies cardiovasculaires, 264 dans le diabète, 143 dans la maladie d'Alzheimer, 82 dans le domaine du Sida, 64 dans la maladie de Parkinson et 32 dans le domaine de la sclérose en plaques¹⁵¹. En particulier, la recherche des biotechs s'oriente majoritairement vers l'oncologie (28 % des programmes en développement), les maladies infectieuses (12 %) et le système nerveux central (10 %)¹⁵². **On voit donc mécaniquement la part des candidats médicaments anti-infectieux et cardiovasculaires (majoritaires vers la fin du XX^e siècle) diminuer alors que les candidats anticancéreux sont en forte croissance**¹⁵³. Ce basculement

¹⁵⁰ *Cancer du col de l'utérus : bientôt une maladie rare en Australie selon des estimations*, Le Quotidien du Médecin, 10 octobre 2018, https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/10/10/cancer-du-col-de-luterus-bientot-une-maladie-rare-en-australie-selon-des-estimations_861612, consulté le 11 avril 2019.

¹⁵¹ Base *Evaluate*, juillet 2017 - essais cliniques interventionnels de phase I, II et III, Leem et Futuribles, *Santé 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé*, 2019.

¹⁵² France Biotech, *Panorama France Healthtech 2018*, 2018.

¹⁵³ Weinmann N., *R&D des compagnies pharmaceutiques : ruptures et mutations*, Direction Générale des Entreprises Observatoire des Stratégies Industrielle, coll. « Mission Prospective », 2008.

s'observe aussi dans les données ATU : le Sénat relève que ce dispositif initialement mis en place pour accueillir les produits anti-VIH dans les années 1990 vise aujourd'hui principalement le domaine de l'hématologie et de la cancérologie¹⁵⁴.

Ce basculement des domaines thérapeutiques se traduit dans les circuits de distribution – et donc les enveloppes de prises en charge – **avec une forte croissance de l'innovation à l'hôpital par rapport à la ville**. Il est également caractérisé par **des médicaments de précision**, calibrés pour agir sur un mécanisme biologique spécifique, voire **personnalisés**, c'est-à-dire adaptés au profil génétique du patient, ils visent donc de plus petites populations cibles (de quelques centaines à quelques dizaines de milliers de patients). Par exemple, les **thérapies ciblées** dans le cancer sont capables de repérer un marqueur spécifique de la tumeur cancéreuse. En identifiant les patients exprimant le plus fortement ce biomarqueur, on peut cibler les populations les plus susceptibles de répondre favorablement au traitement. Avec les CAR T-Cells, le traitement est réalisé **sur-mesure** puisqu'il s'agit de prélever sur un patient, de modifier génétiquement et de lui réinjecter des lymphocytes T pour déclencher une réaction immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses.

Enfin, il faut noter que la réglementation (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil¹⁵⁵ du 16 décembre 1999 accordant un statut particulier aux médicaments orphelins a permis de **stimuler fortement l'innovation thérapeutique dans les maladies orphelines**. Pour les affections « *entraînant une menace pour la vie ou une*

¹⁵⁴ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, *Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, op. cit.*

¹⁵⁵ Règlement (CE) no 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins.

invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur 10 000 », elle prévoit des mesures incitatives comme l'exclusivité commerciale étendue à dix ans post-AMM, l'exonération de certaines redevances ou certains crédits de recherche. D'après le Ministère des Solidarités et de la Santé¹⁵⁶, la millième désignation de médicament orphelin a été signée en 2012, ce qui atteste du caractère incitatif de ce dispositif.

Bilan de l'approche qualitative

D'un point de vue qualitatif, il est vraisemblable que nous sommes au début d'une ère de grandes innovations thérapeutiques et que certaines avancées scientifiques commencent à peine à identifier leurs points d'applications thérapeutiques. **Ces nouvelles innovations, plus ciblées et souvent plus efficaces, ont des propositions de valeur différentes pour les patients et en termes de santé publique, ce qui pose aussi la question du modèle économique de ces innovations.**

2.1.2. Les coûts de développement des innovations et les prix ont-ils augmenté ?

L'arrivée de médicaments très onéreux et disponibles au grand public, tels que le Sovaldi® (médicament contre l'hépatite C), a relancé le débat du prix du médicament et alimenté l'idée d'une **forte croissance des coûts de développement de l'innovation et du prix du médicament**. Il est alors naturel de tenter d'objectiver ce constat, à partir de données et d'une méthodologie rigoureuse.

¹⁵⁶ Règlement (CE) no 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins.

2.1.2.1 Mise en perspective du modèle et des coûts de développement d'un médicament

Des dépenses de R&D de moins en moins efficaces

On sait que l'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs qui investissent le plus en R&D. En France, environ 8 % du chiffre d'affaires de l'industrie est investi en recherche et développement (près de 4,5 milliards d'euros¹⁵⁷ investis chaque année pour un chiffre d'affaires de 55,9 milliards d'euros¹⁵⁸). Au total, plus de 5% du chiffre d'affaires est directement investi en France (environ 3 milliards d'euros). Étant donné l'inclusion d'un nombre de plus en plus important de patients au fur et à mesure de l'avancée de la molécule dans le processus de développement, **les coûts engagés sont de plus en plus élevés entre les phases I et III**, augmentant mécaniquement les risques économiques en cas d'échec de la phase de développement.

Au total, le Leem met en avant une étude évaluant à environ 900 millions de dollars le coût de développement d'un médicament et à près d'1,5 milliard en intégrant les coûts du capital¹⁵⁹. Il est toutefois important de noter que ces chiffres s'appuient sur une étude publiée en 2012 et qu'il reste difficile de trouver des études économiques plus récentes permettant d'actualiser cette estimation.

¹⁵⁷ Montant investi en France dans la recherche et le développement par les entreprises du médicament en 2015, Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, « Le budget total de R&D des entreprises et le financement public en 2015 », <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/reperes/public/chiffres/france/ent.htm> (En 2015, les dépenses intérieures de R&D pour les entreprises de l'industrie pharmaceutique s'élèvent à 3,02 milliards d'euros et les dépenses extérieures à 1,43 milliard d'euros, pour un total de 4,45 milliards d'euros).

¹⁵⁸ Chiffre d'affaires (exprimé en prix fabricant hors taxes) réalisé en France par les entreprises du médicament en 2018, dont 27 milliards d'euros à l'exportation, Source Leem d'après le GERS et les statistiques douanières

¹⁵⁹ Mestre-Ferrandiz J., Sussex J., Towse A. et E. Office of Health Economics London, *The R and D cost of a new medicine*, 2012.

Le médicament, fruit d'un long, risqué et coûteux parcours de R&D

	Recherche	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Accès	Total
Durée (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	11,5 ans
Probabilité¹	-	70 %	63 %	31 %	63 %	87 %	7 %
Coûts engagés par NEM² en M\$	76,54	86,8	149,5	316,9	235,9	33,3	899 M\$
Coûts capitalisés par NEM³ en M\$	207,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	1 506 M\$

¹ Probabilité de passer d'une étape à la suivantes.

² Coûts engagés pour lancer une nouvelle entité moléculaire (NEM).

³ Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11 % – Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Source : Leem - Bilan économique - Édition 2018, tableau réalisé à partir de l'étude « The R&D Cost of a New Medicine », Mestre-Ferrandiz J., Sussex J., Towse A., OHE, décembre 2012.

On peut imaginer qu'à l'aune des thérapies ciblées et des mécanismes d'actions de plus en plus complexes, ces coûts de développement ont probablement augmenté. En 2014, une étude du *Journal of Health Economics*¹⁶⁰ avait réévalué à 2,87 milliards de dollars ces coûts de R&D mais ces estimations sont régulièrement contestées, arguant la difficulté à s'appuyer sur une méthodologie solide pour réaliser ces estimations. Le *New York Times* relayait en 2017 une revue de la littérature sur ce sujet, qui avait analysé 13 articles de

¹⁶⁰ DiMasi J.A., Grabowski H.G. et Hansen R.W., « Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs », *Journal of Health Economics*, 1 mai 2016.

recherche différents proposant **des estimations allant de 161 millions de dollars à 1,8 milliard de dollars en 2010**¹⁶¹. À l'inverse, certaines technologies de recherche comme le séquençage du génome¹⁶² sont de plus en plus accessibles économiquement et les essais cliniques pour les thérapies ciblées et les médicaments orphelins incluent moins de patients, ce qui réduit aussi les coûts.

En considérant non plus les coûts de la R&D, mais le rapport entre les montants investis et les médicaments effectivement mis sur le marché, le professeur Bernard Meunier constate un « **déclin de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique** » au regard du « **nombre de molécules agréées par la FDA pour un milliard de dollars** ». « Pour cette somme, explique-t-il dans sa leçon inaugurale au Collège de France¹⁶³, nous sommes passés de dix médicaments à un entre 1970 et le début des années 2000. » Cette analyse démontre la **complexification progressive des processus de recherche et l'augmentation des coûts pour développer une molécule si on y intègre le coût des investissements ayant conduits à des échecs**. Pour le professeur Meunier, ce constat invite aussi l'industrie à repenser la façon dont elle fait de la recherche pour gagner en efficience.

¹⁶¹ Carroll A.E., « \$2.6 Billion to Develop a Drug? New Estimate Makes Questionable Assumptions », *The New York Times*, 2017.

¹⁶² Meunier B., *L'innovation thérapeutique : évolution et tendances : Leçon inaugurale prononcée le jeudi 6 novembre 2014*, Paris, Collège de France, coll.« Leçons inaugurales », 2016.

¹⁶³ *Ibid.*

Le rôle de plus en plus important des entreprises de biotechnologie dans le cycle de développement des médicaments

L'autre évolution significative de ce cycle de développement concerne la recomposition de ses acteurs économiques. **Dans les années 1990, le modèle dominant était celui de la grande « firme chimique verticalement intégrée »**¹⁶⁴. La décennie qui a suivi a donné lieu à une désintégration et un recentrage de ces entreprises sur leur activité pharmaceutique (séparation des activités chimiques et des sciences du vivant) puis à **un mouvement de fusions-acquisitions qui a fait émerger le modèle de l'industrie pharmaceutique mondiale (les « big pharma ») tel que nous le connaissons aujourd'hui**, d'abord sous la forme de firmes généralistes avec de très larges portefeuilles de produits, puis sous la forme actuelle d'entreprises de plus en plus spécialisées dans un nombre limité d'aires thérapeutiques. Dans le même mouvement, certaines parties de leurs activités ont été externalisées et notamment une partie de la recherche, de la production et de la distribution.

En parallèle, les années 2000 ont vu l'émergence de nouveaux acteurs : les entreprises de biotechnologie, les *biotechs*, considérées comme les « start-up de la pharma ». Ces entreprises de plus petite taille développent un nombre plus limité de produits (une moyenne de 2,75 produits par société selon France Biotech¹⁶⁵) et se sont positionnées plus tôt dans la chaîne de valeur du développement des molécules (majoritairement dans les phases précliniques et de développement clinique précoce). La comparaison de France Biotech entre le top 5 des laboratoires pharmaceutiques et les *biotechs*

¹⁶⁴ Abecassis P. et Coutinet N., « Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques », *Horizons stratégiques*, 2008, vol. 7.

¹⁶⁵ France Biotech, *Panorama France Healthtech 2018*, 2018.

françaises¹⁶⁶ semble ainsi indiquer que **les big pharma ont tendance à être moins présentes que les biotechs en phase de recherche fondamentale et préclinique.**

Comparaison des *big pharma* avec les *biotechs* françaises

	NOMBRE DE PRODUITS							
	Investissements	En recherche	En préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	Enregistrement	Total pipeline
Sanofi	5 472 M€	NC	13	47	47	22	8	137
Ipsen	265,8 M€	NC	6	9	13	7	2	37
Pierre Fabre	175 M€	NC	1	1	5	3	2	12
LFB	77,5 M€ (2016)	1	2	3	2	2	1	11
Servier	NC	NC	5	10	12	7	2	36
Total TOP 5 Pharma françaises	Environ 6 Mds€	1	27	70	79	41	15	233
Panorama Biotech N = 147	870 M€ (94 sociétés)	113	122	58	59	17	17	386

Source : France Biotech - Panorama France Healthtech 2018.

Le modèle des *biotechs* évolue lui aussi et progresse dans les phases de recherche clinique. Les *big pharma* sont toujours celles qui assument majoritairement les phases II et III, phases les plus risquées économiquement, et assurent ensuite la mise sur le marché des médicaments. Il est d'ailleurs de plus en plus courant que des

¹⁶⁶ *Ibid.*

biotechs qui n'ont pas les moyens de financer elles-mêmes des études de phases avancées se fassent racheter par une grande entreprise pharmaceutique qui engagera les investissements nécessaires pour conduire le développement du médicament jusqu'au bout. Ce nouvel écosystème de la recherche est bien décrit par le modèle de « **firmes réseau** » des économistes Philippe Abecassis et Nathalie Coutinet : « *l'archétype actuel de la firme pharmaceutique est une firme de très grande taille, présente sur les marchés mondiaux et entretenant de nombreuses relations avec d'autres firmes, plus petites et spécialisées dans une étape du processus de fabrication et avec des institutions de recherche* »¹⁶⁷. **Le syndicat professionnel américain des *biotechs* (BIO) indique par ailleurs que « plus de 71 % des médicaments en développement clinique »¹⁶⁸ en 2018 étaient issus de *biotechs*.** Cela fait de ces *start-up* l'un des premiers viviers d'innovation de l'industrie, devant la recherche interne des *big pharma*¹⁶⁹.

¹⁶⁷ Abecassis P. et Coutinet N., « Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques », *Horizons stratégiques*, 2008, vol. 7, n° 1, p. 111-139.

¹⁶⁸ Les *biotechs*, eldorado de l'industrie pharmaceutique, <http://www.lefigaro.fr/societes/2019/01/14/20005-20190114ARTFIG00335-les-biotechs-eldorado-de-l-industrie-pharmaceutique.php>, consulté le 28 mars 2019.

¹⁶⁹ Le professeur Bernard Meunier l'explique également dans sa leçon inaugurale au Collège de France (*op. cit.*).

Le cycle de financement de l'innovation thérapeutique

Afin de comprendre les frictions que le prix de l'innovation pharmaceutique peut faire naître, il est essentiel de comprendre ses mécanismes de financement. Voici la description d'un cycle schématique allant de la recherche fondamentale à l'achat de médicaments innovants.

1. Les organismes de **recherche fondamentale** sont en France le plus souvent issus de financements publics, mais il peut s'agir dans d'autres pays d'institutions privées, à l'instar des universités américaines les plus prestigieuses. Les découvertes sont publiées dans de grandes revues scientifiques et lors des colloques internationaux, diffusant l'état de l'art dans le monde scientifique.
2. De façon plus appliquée, les **molécules** sont élaborées dans des laboratoires pharmaceutiques, ou, cas désormais le plus fréquent pour les médicaments innovants, dans des *start-up* de biotechnologie (*biotechs*). Ces dernières sont financées par des fonds de capital-risque, en échange de parts des entreprises, dans l'espoir d'un gain ultérieur lors de la revente. Ces investissements sont particulièrement nécessaires dans ce secteur où les infrastructures sont lourdes. Au stade précoce, le risque est très important, ce qui nécessite pour l'investisseur de lisser son risque en pariant sur un nombre élevé de *start-up*.
3. Une fois la molécule développée, des **essais cliniques**, également très coûteux, sont à mener. Au fur et à mesure de l'avancée de la *biotech*, le potentiel industriel se précise et la valeur de l'entreprise croît. Des tours d'investissement sont souvent encore incontournables à ce stade afin de financer ces essais, et les montants en jeu sont élevés (supérieurs à 50 millions d'euros).

4. Le cycle se poursuit souvent par le **rachat de la molécule** prometteuse, voire de la *start-up*, par un laboratoire pharmaceutique qui assure les essais cliniques de phase III, les plus coûteux, et se charge de la **commercialisation**. Ce type de transaction peut être mené plus ou moins en aval de la recherche et développement, en fonction de la stratégie du laboratoire. Lorsque le médicament est abouti et représente un potentiel commercial important, ou que la technologie impliquée est particulièrement prometteuse, le montant peut être très élevé, à l'image de la revente de la *biotech* AveXis pour 8,7 milliards de dollars (7,08 milliards d'euros) par Novartis en 2018.

Du financement de la recherche menée par la *start-up* à ce rachat en vue d'une commercialisation espérée, une transition s'opère entre valorisation par les coûts (infrastructures de recherche) et valorisation par la valeur (valeur médicale du médicament, menant à une valeur commerciale).

5. Suite aux développements et si le médicament est commercialisable, le laboratoire doit alors négocier un **prix**. Le but d'une entreprise est de maximiser ses bénéfices, et les dirigeants doivent en rendre compte aux actionnaires. Ces derniers sont en effet propriétaires de la firme, elle-même née grâce aux investissements initiaux des premiers actionnaires. De la fixation du prix dépend le **chiffre d'affaires**, qui doit notamment permettre d'investir dans la R&D pour assurer des rendements futurs, mais également de reverser des dividendes aux actionnaires. Dans un secteur très innovant, par nature incertain et nécessitant de lourds investissements, ceux-ci exigent en effet un rendement important.

6. À la fin du cycle, les financeurs sont les assurances santé publiques et privées qui, en remboursant le médicament au patient, assurent des revenus au laboratoire. Si, à l'échelle internationale, les prix fixés étaient trop bas, cela se répercuterait à la fois sur les bénéficiaires des laboratoires commercialisant les médicaments et sur la plus-value des investisseurs pariant sur des *start-up* de biotechnologie. Ainsi, cela pèserait sur l'attractivité du secteur pharmaceutique auprès des fonds d'investissement. A l'opposé, des prix trop élevés pourraient éventuellement « cautionner » une inflation tarifaire future, et des phénomènes spéculatifs en matière de rachat de *biotechs*.

2.1.2.2. Mise en perspective de l'évolution des prix du médicament

Avant même la dépense induite par les médicaments (qui sera examinée *infra*), c'est souvent leur prix qui peut faire débat au sein de la société. **Certaines associations de patients dénoncent en effet l'augmentation des prix des traitements** : dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique, l'association SILLC (Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique) indique l'explosion des coûts annuels de prise en charge¹⁷⁰. De même, une tribune signée par 110 oncologues indiquait en 2016 « *l'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer* », évoquant l'inflation des prix pratiqués par l'industrie pharmaceutique.

Nous allons tenter d'objectiver ces constats en étudiant l'évolution du prix des médicaments à partir de données tangibles. Cet exercice est par nature délicat, en raison de la forte dépendance des résultats

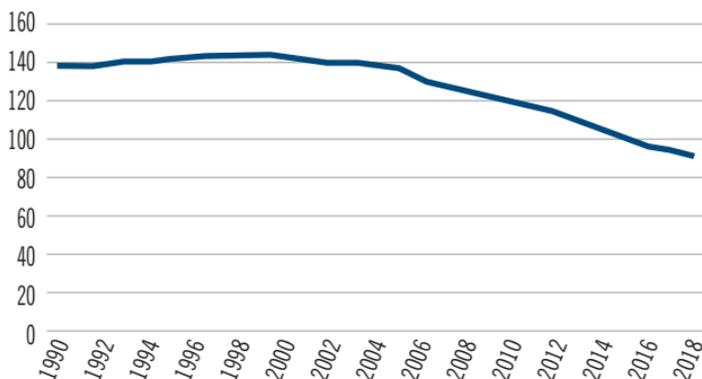
¹⁷⁰ Voir par exemple « Le coût des thérapies ciblées explose !! », site Internet du SILLC (Association de soutien et et d'aide à la leucémie lymphoïde chronique et à la maladie de Waldenström), consulté le 1^{er} juin 2018.

à la méthodologie utilisée, et du caractère confidentiel des remises négociées par le CEPS, donc du prix net.

L'indice des prix de l'Insee : à panier constant, une diminution régulière des prix

L'**indice des prix à la consommation** (IPC), publié chaque mois par l'Insee, mesure l'évolution des prix des produits consommés par les ménages français. L'indice d'ensemble est représentatif du panier moyen de consommation, mais des indices sont également publiés à un niveau plus fin, tel que le poste « produits pharmaceutiques ».

Indice annuel des prix à la consommation des produits pharmaceutiques, base 100 en 2015¹⁷¹



Source : Insee.

¹⁷¹ Site internet de l'Insee, <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001764784#Graphique>, consulté le 12 avril 2019.

L'indice annuel moyen décroît régulièrement depuis plus de vingt ans, passant de 137,1 en 1996 à 90,84 en 2018, soit une **baisse de 34 %**. Cette diminution est particulièrement marquée depuis le début des années 2000 et peut sembler aller à l'encontre de ce qui est perçu par la société et certaines ONG.

En réalité, les deux constats ne se situent pas sur le même plan. L'objectif de cet indicateur d'inflation, utilisé notamment pour la politique monétaire ou l'indexation de certaines prestations sociales, est en effet de mesurer l'évolution « pure » des prix d'une unité de conditionnement d'un produit donné à qualité constante. Pour ce faire, au cours d'une année, **un champ fixe de classes d'équivalents thérapeutiques** est considéré (« panier constant » au cours d'une année). Ainsi, au sein de chaque classe d'équivalents, **la montée en puissance des génériques à un prix beaucoup plus bas et la diminution de prix du princeps, vont avoir pour effet de faire baisser l'indice de prix**¹⁷².

En revanche, **l'apparition de nouvelles molécules, potentiellement plus coûteuses, ne sera pas répercutée immédiatement dans l'indice**¹⁷³ : cela ne reflète en effet pas une évolution « pure » des prix à qualité constante, mais une évolution des prix liée à un supplément de service médical disponible. Elle le sera au moment de la constitution du panier utilisé pour l'année suivante. Par ailleurs, **cet indice ne porte que sur les ventes en officine.**

¹⁷² Aunay T., « Les prix des médicaments de 2000 à 2010 », *Insee Première*, n° 1408, juillet 2012.

¹⁷³ Ces nouveaux produits sont inclus lors de la mise à jour annuelle du panier de classes suivies, et l'évolution de leurs prix est prise en compte dans l'indice qu'après leur arrivée sur le marché.

C'est la hausse de prix liée à ces nouveaux produits que déplorent certaines ONG et donc **la hausse du prix de la nouveauté thérapeutique**. Dans notre réflexion, il est nécessaire de distinguer plusieurs approches :

- d'une part la mesure, comme le fait l'IPC, **de l'évolution des prix à panier constant donc à service médical rendu constant** ;
- de l'autre, l'étude du prix des médicaments innovants. Il ne s'agit donc pas d'étudier l'évolution des prix de produits équivalents, mais **d'observer la manière dont l'innovation, l'augmentation du domaine des possibles, est tarifée au cours du temps**.

Sur une année donnée on aura donc simultanément deux effets de sens contraires : une arrivée de produits nouveaux « chers » mais non inclus dans l'IPC et une baisse du prix des produits existants inclus dans l'IPC. Cette dernière viendra en partie **compenser macro-économiquement l'effet produits nouveaux**.

Des prix moyens indiquant une hausse du coût de la nouveauté thérapeutique ?

Il convient de s'écarter de la notion d'évolution des prix à panier constant d'une année à l'autre, pour évaluer le prix des nouveautés thérapeutiques.

Pour les médicaments vendus en **officine**, l'étude du prix moyen par boîte de médicament, publiée dans les rapports d'activité du CEPS, donne de premières informations. Elle ajoute en effet, aux évolutions des prix des produits existants d'une année à l'autre, les effets de structure, c'est-à-dire la déformation des ventes entre différents

médicaments et l'apparition de nouveaux traitements. Le rapport d'activité 2017 du CEPS¹⁷⁴ indique que **ce prix moyen** (prix fabricant hors taxes) **est passé de 6,81 euros en 2006 à 7,25 euros en 2017**, soit une augmentation de 6,5 % sur une période de plus de 10 ans. Les marges moyennes des pharmaciens ayant reculé, **le prix public toutes taxes comprises a seulement augmenté de 2,9 %** sur 2006 - 2017 (de 9,72 euros à 10 euros).

Concernant les ventes à l'hôpital, le Leem a publié fin 2018 une étude relative aux médicaments anticancéreux de la « liste en sus »¹⁷⁵. Cette liste inclut les traitements particulièrement innovants et onéreux, et constitue une bonne classe d'étude pour comparer le prix des traitements innovants dans le temps. L'étude montre que **le prix moyen¹⁷⁶ des anticancéreux sur la liste en sus est passé de 10 135 euros en 2010 à 13 130 euros en 2016, soit une augmentation de 30 %**, 25 % étant imputables à la période 2010 - 2012 seule (apparition des premières thérapies ciblées). L'ensemble des traitements inscrits sur la liste en sus en 2016 avaient un prix moyen de 23 555 euros, soit une très forte augmentation par rapport à 2010 (6 152 euros). **D'après le Leem, cette augmentation s'explique par une part plus importante de médicaments innovants (ASMR I à III) et par la diminution des populations-cibles.** Il convient également de préciser que les médicaments de la liste en sus constituent par définition un échantillon des médicaments innovants restreint aux plus onéreux d'entre eux, et que cette évolution n'est donc pas généralisable. Par ailleurs, nous verrons que **l'impact sur les dépenses reste maîtrisé.**

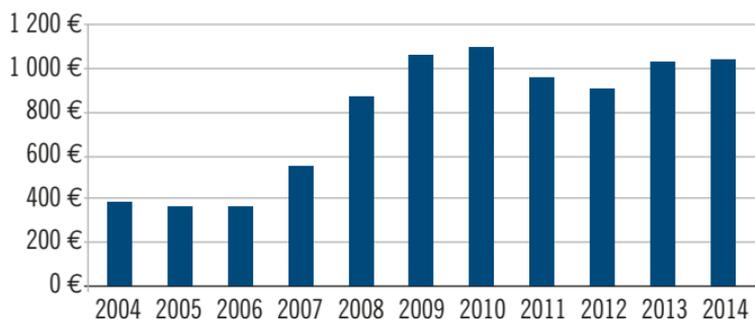
¹⁷⁴ CEPS, « Comité économique des produits de santé, Rapport d'activité 2017 », 2018.

¹⁷⁵ Baseilhac É., Heng C., et Dorizon D., « Prix et coûts des traitements anticancéreux : réalités, enjeux et perspectives », mai 2018.

¹⁷⁶ Les prix considérés dans cette étude sont des prix moyens par an et par patient, nets des remises accordées aux établissements hospitaliers.

En 2016, la Commission des comptes de la Sécurité sociale, dans un but de comparaison internationale (voir *infra*) a constitué, pour plusieurs cancers, un **indice composite du coût d'une année de traitement**¹⁷⁷. L'étude montre notamment que pour le cancer du sein, la hausse a été particulièrement marquée sur la période 2004 - 2014.

Évolution du niveau de prix composite du traitement du cancer du sein en France



Source : Commission des comptes de la Sécurité sociale à partir de données IQVIA.

Avec des prix moyens en légère hausse malgré les baisses de prix des produits existants, **cela suggère que les nouveaux produits sont effectivement plus chers qu'auparavant**. Cependant, cette étude est incomplète car elle ne prend pas en compte les différences d'efficacité entre médicaments. De plus, les effets de structure ne se limitent pas à l'apparition de nouveaux médicaments.

¹⁷⁷ Commission des comptes de la Sécurité sociale, « Les Comptes de la Sécurité Sociale, juin 2016 », p. 120-129.

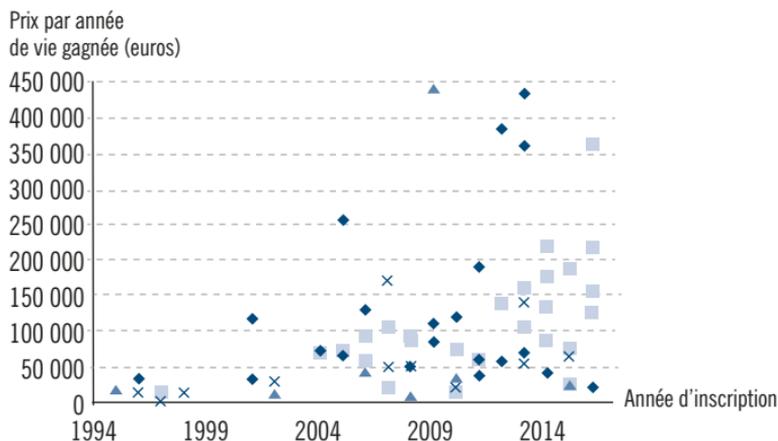
Le prix par année de vie gagnée : en hausse pour les anticancéreux

De façon plus fine, on pourrait donc souhaiter construire une mesure du prix de l'innovation thérapeutique à amélioration de service médical rendu identique. Les prix moyens au sein des classes d'ASMR (croisées ou non avec le secteur thérapeutique) pourraient ainsi être comparés, mais cette stratification est par nature dépendante de la stabilité dans le temps de la mesure de l'innovation par l'ASMR (voir *supra*). Une telle mesure est donc fragile, car il est difficile de savoir si l'innovation pharmaceutique est correctement appréciée par la Commission de la Transparence, ou du moins si cette appréciation tend à être plus ou moins sévère en fonction des périodes étudiées.

Dans ce cadre, **raisonner sur le prix par année de vie gagnée permet d'éliminer la variabilité des efficacités** même au sein d'un niveau d'ASMR donné, en intégrant le rendement du produit et son bénéfice pour la collectivité à partir d'une mesure objective. C'est ce qu'a fait la **CNAMTS dans l'analyse statistique menée sur les prix des médicaments contre le cancer**¹⁷⁸ entre 1996 et 2016, insérée dans son rapport Charges et Produits de 2018. Elle montre que les prix moyens par année de vie gagnée sont passés de 15 877 euros en 1996 à 116 773 euros en 2005 et 175 968 euros en 2016. À partir d'une analyse « toutes choses égales par ailleurs » (fondée sur des modèles de régression), une **tendance d'augmentation de 11 % par an se dégage sur la période étudiée**. La CNAMTS a pu vérifier ce constat à la fois sur les prix publics et sur les prix nets après remises.

¹⁷⁸ Rapport de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Propositions de l'Assurance maladie pour 2018 », juillet 2017.

Évolution du prix par année de vie gagnée à l'inscription de chacun des médicaments anticancéreux, de 1995 à 2016



140

Caractéristiques méthodologiques de l'essai :

- Survie sans progression avec comparateur
- ◆ Survie globale avec comparateur
- × Survie sans progression sans comparateur
- ▲ Survie globale sans comparateur

Note de lecture : un point représente un médicament anticancéreux (dans une indication donnée), inscrit une année donnée. Le calcul du prix par année de vie gagnée des médicaments représentés par des triangles repose sur des essais mesurant la survie globale et réalisés sans comparateur.

Source : Rapport de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Propositions de l'Assurance maladie pour 2018 » (graphique réalisé par la CNAM à partir de données HAS et de la base de données des médicaments (ANSM)).

L'étude indique par ailleurs que l'évaluation du bénéfice est plus favorable à l'industriel lorsqu'elle n'est pas effectuée en fonction du gain par rapport à un traitement comparable. Il en est probablement de même lorsque le critère utilisé est celui de la survie sans progression, plutôt que la survie globale, ce qui plaide en faveur de **l'utilisation de données en vie réelle et d'une révision régulière des prix** afin de fonder l'évaluation sur des critères robustes.

En fonction des choix méthodologiques effectués, des conclusions complémentaires se dessinent. L'indice de prix de l'Insee montre que **la politique de génériation et de révision régulière des prix des *princeps* à la baisse porte ses fruits, diminuant régulièrement le prix des produits existants**. Lorsqu'on étudie au contraire l'impact des nouveaux produits, on observe que l'innovation semble être de plus en plus chère. Il peut toutefois être entendu que, marginalement, le gain d'une année de vie puisse être plus difficile à atteindre dans une situation où l'innovation passée cumulée est déjà forte. La problématique du prix est en outre indissociable de celle des volumes, et pour des thérapies ciblées l'industriel ne pourra proposer les mêmes prix que pour un *blockbuster* s'il souhaite obtenir un retour sur investissement.

La question du prix renvoie à la **priorisation de l'innovation : les résultats précédents semblent montrer une prime à l'innovation, financée par des économies sur les médicaments déjà existants. Mais il est possible que dans les années à venir, cela ne suffise plus, et que l'allocation des ressources financières sous contrainte d'enveloppe budgétaire stagnante ne puisse permettre de faire face à la multiplication des traitements coûteux**. Il est important de s'interroger sur le coût futur de l'innovation, afin d'anticiper les arbitrages budgétaires auxquels les décideurs devront faire face dans les années à venir.

Une augmentation du prix à prévoir dans les années à venir ?

Des modèles de développement plus coûteux

L'**externalisation de la recherche**, à travers le rachat de molécules à des *biotechs*, est une possible source d'augmentation des prix. Selon certains experts, cette réorganisation s'apparente à un comportement spéculatif. Les grands groupes pharmaceutiques s'engagent dans une compétition pour l'achat de certaines molécules prometteuses, il leur est alors nécessaire de fixer un prix très élevé pour effectuer une plus-value. À ce titre, l'exemple du Sovaldi® est frappant, Gilead ayant déboursé 11 milliards de dollars pour l'achat du Sofosbuvir¹⁷⁹. Ce phénomène n'est pas isolé et de plus en plus de grands groupes pharmaceutiques misent sur l'achat de jeunes entreprises prometteuses, ou de molécules qui y ont été développées, se chargeant ensuite du développement clinique.

142

La **multiplication des nouveaux traitements plus personnalisés**, est un autre facteur de croissance des coûts. Le nombre de patients à traiter pour chaque traitement est restreint. Il en résulte un prix élevé permettant au laboratoire d'atteindre une recette suffisante pour attirer de futurs investissements. Ce phénomène de traitements plus ciblés se développe notamment autour de la **thérapie génique**, consistant à introduire ou modifier des gènes dans l'organisme du patient afin de le soigner, et de la **thérapie cellulaire**, qui est fondée sur l'introduction de nouvelles cellules dans l'organisme du patient (cellules souches par exemple), provenant d'un autre patient ou d'un

¹⁷⁹ « Oser refuser un prix exorbitant pour Sovaldi ! », *Prescrire*, octobre 2014, tome 34, n° 372.

organe différent prélevé sur le même patient¹⁸⁰. Certaines technologies, comme les CAR-T cells, sont à l'intersection des deux approches. **En 2018, 289 traitements en développement appartenaient à l'une de ces deux catégories**, d'après l'association industrielle américaine PhRMA¹⁸¹.

L'étude de la CNAMTS citée *supra* indique que **cette médecine de précision et la segmentation génomique pour le cas du cancer participent à l'augmentation des prix**. Un médicament proposé initialement à une population restreinte bénéficiera d'un prix élevé, et en cas **d'extension d'indication** l'industriel profitera d'une population plus large, pouvant conduire le régulateur à négocier des remises plus importantes ou à susciter des baisses de prix.

La **taille réduite des populations** rend par ailleurs plus difficile la recherche de patients pour effectuer les essais cliniques, ce qui peut se répercuter sur les coûts et donc sur les prix négociés. Il faut toutefois souligner que les laboratoires et des *start-up* du secteur pharmaceutique innovent de plus en plus pour rendre les essais cliniques moins coûteux, notamment à travers l'automatisation de la collecte de données ou le perfectionnement des méthodes de recrutement des patients.

L'augmentation des prix dans une perspective internationale

Les États n'ont pas tous la même propension à payer, ni les mêmes systèmes de santé. Il est alors intéressant de comparer la situation

¹⁸⁰ Pour plus d'informations, voir par exemple les articles « Thérapie génique » et « Thérapie cellulaire » sur le site Internet de l'Inserm.

¹⁸¹ PhRMA et U.S. Food, « Medicines in development for cell therapy and gene therapy », 2018.

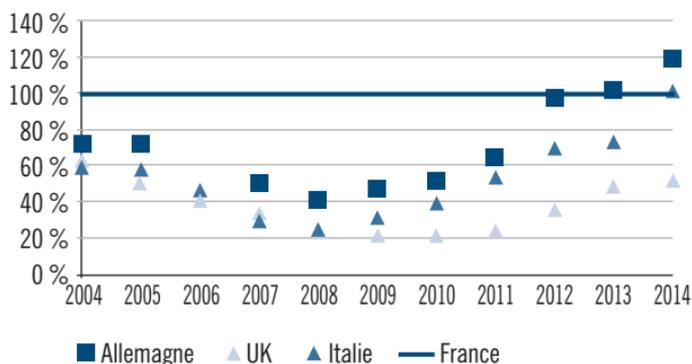
française à celle des autres pays développés. **La présence de remises négociées et secrètes rend la comparaison des prix difficile** (voir encadré) mais concernant les évolutions, nous pouvons supposer que la mesure sur les prix bruts donne une indication sur celle des prix nets.

L'étude de 2016 de la Commission des comptes de la Sécurité sociale mentionnée précédemment¹⁸² a comparé l'évolution des prix des anticancéreux en Allemagne, en Australie, au Canada, aux États-Unis, en France, en Italie et au Royaume-Uni, sur la période 2004 - 2014. Elle montre, à l'instar de l'étude de la CNAMTS, que **globalement les anticancéreux innovants sont de plus en plus chers, ce phénomène d'augmentation des prix n'est donc pas propre à notre pays**. En France, l'innovation est rapidement adoptée, l'Avastin ayant remplacé le Taxotère dès 2007, alors qu'il n'a commencé à être utilisé que plus tardivement dans les autres pays. De plus, le prix initial (en 2004) était généralement plus cher en France, mais des baisses de prix plus importantes et sur des médicaments aux chiffres d'affaires importants ont eu lieu ensuite. Ainsi, **le prix moyen est globalement plus cher en France, mais il y a convergence des prix** (voire un prix inférieur en France) au fur et à mesure que les nouveaux traitements se généralisent dans les autres pays et que le prix baisse en France.

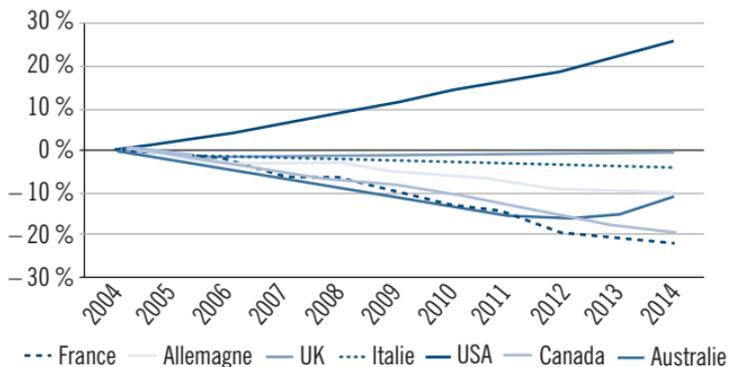
¹⁸² Commission des comptes de la Sécurité sociale, « Les Comptes de la Sécurité sociale - juin 2016 », p. 120-123, *op. cit.*

Comparaison internationale des coûts de prise en charge des cancers (hors remises conventionnelles)

- Évolution du coût composite du cancer du sein, avec la France comme base 100



- Évolution de l'indice des prix des produits anticancéreux sélectionnés dans l'étude



Note : ces graphiques n'incluent pas les remises conventionnelles. Le second graphique comprend les médicaments les plus utilisés, dans cinq indications : le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC), la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

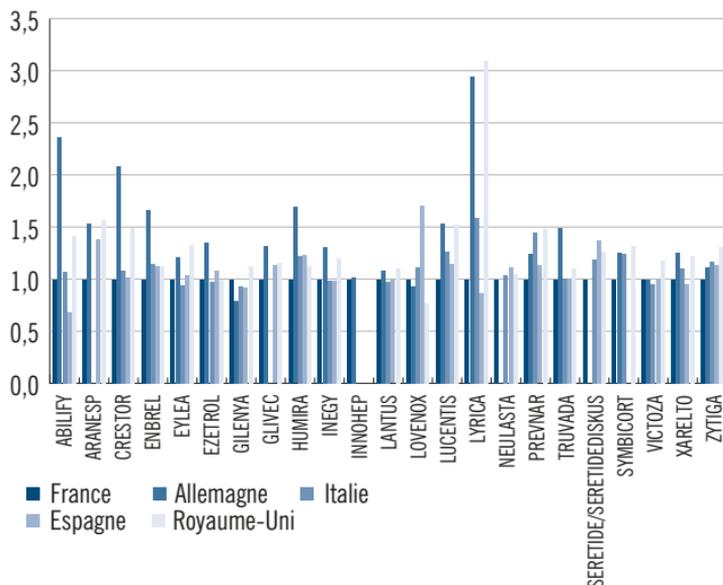
Source : Commission des comptes de la sécurité sociale à partir de données IQVIA.

Par ailleurs, l'étude montre **une tendance propre aux États-Unis, l'augmentation de prix de certains produits à travers le temps**, ce qui s'observe sur l'indice des prix des produits anticancéreux sélectionnés (panier constant d'une année sur l'autre). **En France, la diminution dans le temps des prix des produits existants est particulièrement marquée.**

Concernant les niveaux de prix fabricant à une date fixée, le rapport annuel du CEPS de 2014¹⁸³ présente une comparaison effectuée par le Comité, portant sur les médicaments sous brevet les plus vendus en ville (> 100 milliards d'euros) et à l'hôpital (> 50 milliards d'euros), dans cinq grands pays européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Espagne). **La situation semble avoir changé depuis 2014 car la comparaison montre que dans la moitié des cas, le prix fabricant hors taxes (prix facial) est le plus bas en France, et que dans 37 cas sur 40 il est inférieur en France à la moyenne dans les cinq pays.**

¹⁸³ CEPS, « Comité économique des produits de santé, rapport annuel 2014-2015 », 2015.

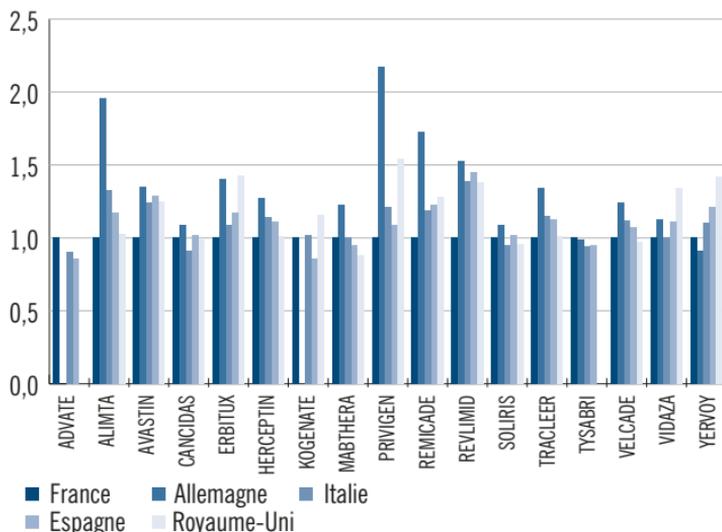
**Ratio des prix européens des spécialités inscrites au
remboursement ville sous brevet de plus de 100 millions
d'euros de chiffre d'affaires en France (indice France = 1)**



Note de lecture : en 2014, l'Abilify est 2,36 fois plus cher en Allemagne qu'en France en prix fabricant hors taxes avant remises.

Source : CEPS, données IMS MIDAS et GERS.

Ratio des prix européens des spécialités inscrites au remboursement hôpital (liste en sus) sous brevet de plus de 50 millions d'euros de chiffre d'affaires en France (indice France = 1)



Source : CEPS, IMS Health MIDAS et GERS.

Une note du Ministère des Solidarités et de la Santé¹⁸⁴ indique que le CEPS a également effectué une étude comparant les prix aux États-Unis, en Ontario¹⁸⁵, en Norvège et au Royaume-Uni, pour les mettre en regard du prix français. **Le prix américain apparaît presque systématiquement largement supérieur aux prix des autres pays, tandis que le prix français est presque toujours le plus bas des cinq.**

¹⁸⁴ Comparaison internationale du prix du médicament, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/comparaison_internationale_des_prix_des_medicaments_20151218.pdf, 2015, consultée en avril 2019.

¹⁸⁵ Le système canadien est plus fragmenté que le nôtre.

Cette tarification particulièrement élevée aux États-Unis s'explique par les spécificités du système de santé américain, où de nombreux financeurs coexistent (avec d'une part de nombreux assureurs privés, d'autre part des programmes fédéraux comme Medicare pour les personnes âgées). **Le prix des médicaments ne découle pas d'une régulation publique, même lorsque le financement est public.** Les assureurs privés, de leur côté, établissent chacun une liste de médicaments remboursés et négocient les prix de façon confidentielle avec l'industriel, sans toujours les répercuter sur les primes des assurés. La dispersion du financement permet certes un accès rapide aux molécules innovantes sur le territoire américain, mais crée également un phénomène inflationniste et des différences de modalités d'accès entre patients. Ces prix élevés ont eu pour conséquence un mécontentement dans l'opinion publique américaine, alimenté par des polémiques telles que l'affaire Daraprim® (médicament ayant vu son prix multiplié par 55 après son rachat par le financier Martin Shkreli), ou l'augmentation régulière de médicaments tels que l'Humira® (contre les rhumatismes, l'arthrite ou la maladie de Crohn)¹⁸⁶, phénomène propre au marché américain.

Donald Trump, dans une approche protectionniste, a récemment annoncé vouloir modifier les règles du jeu en cours aux États-Unis¹⁸⁷. Parmi ses prises de positions figurent **la volonté de faire baisser les prix en s'attaquant aux remises négociées de façon confidentielle par les professionnels sur le territoire américain**, en s'appuyant sur la concurrence à travers l'import de médicaments depuis les pays voisins, mais également en s'attaquant aux pays européens,

¹⁸⁶ « Le prix des médicaments sur le banc des accusés aux États-Unis », *Les Echos*, 26 février 2019.

¹⁸⁷ « How Trump's Latest Plan to Cut Drug Prices Will Affect You », *New York Times*, 5 février 2019.

qui seraient des « passagers clandestins »¹⁸⁸. Cette doctrine n'est pas nouvelle dans le débat public américain, mais la communication appuyée du président américain sur ce sujet ainsi que, plus généralement, sa politique économique internationale agressive (par exemple concernant les droits de douane) peuvent laisser songeur sur ses actions futures sur le médicament, qui pourraient prendre la forme de pressions sur les pays européens pour qu'ils assouplissent leur régulation¹⁸⁹. Par ailleurs, **une régulation plus importante des prix américains pourrait également inciter les laboratoires à revendiquer des prix plus élevés**. La situation en la matière, encore instable, pourrait évoluer dans les mois ou années à venir en fonction de la politique américaine. En tout état de cause il sera nécessaire d'en anticiper les effets potentiels.

2.2. Les limites du modèle français

Face à ce nouveau paradigme médico-économique de l'innovation thérapeutique, notre système de régulation est-il toujours adapté ? Nous avons vu qu'il avait progressivement évolué. La mise en place du dispositif ATU au moment où étaient développés les premiers traitements contre le Sida en est l'exemple le plus emblématique et a longtemps fait partie des atouts majeurs de la France en matière d'accès pour les patients et d'attractivité pour le pays concernant les investissements en recherche et production. Aujourd'hui, où en sommes-nous ? Du point de vue du payeur, de l'industriel, des patients, quelles sont les nouvelles limites de notre modèle ? Cette

¹⁸⁸ Light D.W. et Caplan A.L., « Trump blames free riding foreign states for high US drug prices », *BMJ Clinical research*, mars 2018.

¹⁸⁹ « Le buzz des États-Unis : Trump veut que l'Europe paie plus cher les médicaments », *Les Echos*, 11 mai 2018.

partie tâchera de faire le point sur les principaux risques suscités par ce nouveau paradigme de l'innovation dans le débat public : y a-t-il un problème d'**accès** aux nouvelles innovations thérapeutiques ? Y a-t-il une mise en danger de la **soutenabilité** de notre système de santé solidaire ? Y a-t-il une perte d'**attractivité** de la France en matière de santé au niveau international ?

2.2.1. Y a-t-il un problème d'accès aux médicaments innovants ?

La Directive Transparence demande aux États membres de l'Union européenne de veiller à ce que le délai global des procédures d'évaluation et de négociation de prix « *n'excède pas cent quatre-vingts jours* »¹⁹⁰. À l'inverse de l'Allemagne par exemple qui donne un accès immédiat au remboursement pour les médicaments ayant obtenu une AMM (la régulation ayant lieu *ex post* dans un délai d'un an), la France fait le choix de conduire ces procédures avant de donner un accès effectif au remboursement. Cette évaluation *ex ante* des médicaments a le défaut – nous allons le voir dans cette partie – d'allonger les délais d'accès français, même si le dispositif d'accès précoce ATU tend à compenser partiellement ce problème.

2.2.1.1. Délais d'accès : la France est-elle en retard ?

Comment la France se situe-t-elle en matière de délais d'accès par rapport à ses homologues européens ? Sans indicateur public et commun faisant l'unanimité, il est difficile d'avoir une vision complète et objective des délais d'accès en Europe. Nous avons donc fait le

¹⁹⁰ Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'Assurance maladie.

choix de mobiliser trois sources de données complémentaires. **Elles ne sont toutefois pas directement comparables entre elles** puisqu'elles ne prennent en compte ni le même périmètre de médicaments ni la même période d'analyse.

- La première est celle du **rapport d'activité du CEPS**¹⁹¹ publié en 2018 sur les chiffres de l'année 2017. Il permet exclusivement de se situer par rapport à l'objectif des 180 jours puisqu'il ne comporte pas d'éléments de comparaison avec d'autres pays européens.
- La seconde source est l'étude menée chaque année par le **cabinet d'étude médico-économique IQVIA** pour la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA)¹⁹². Il s'agit de la seule source qui permette une comparaison européenne. Mais cette comparaison reste imparfaite puisqu'elle ne prend pas en compte l'ATU française notamment.
- Enfin, nous avons également intégré une **analyse récente fournie par l'Agipharm** (association de laboratoires pharmaceutiques américains exerçant en France) qui analyse les délais d'accès des produits de ses membres.

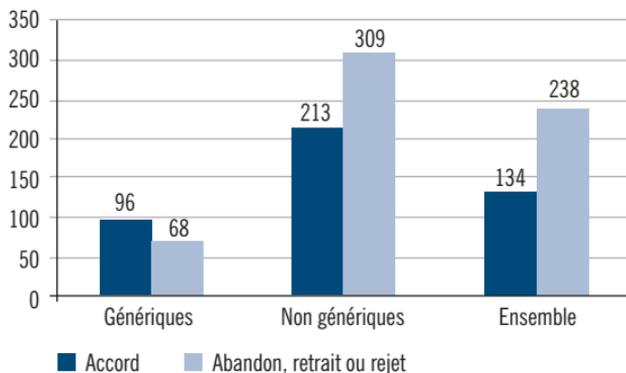
¹⁹¹ CEPS, « Comité économique des produits de santé - Rapport d'activité 2017 », 2018.

¹⁹² IQVIA, *EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey*, 2019.

En moyenne, des délais d'accès qui semblent se réduire mais qui restent globalement très supérieurs à la directive des 180 jours pour les médicaments innovants.

Le dernier rapport d'activité publié par le CEPS fait état d'une récente amélioration relative des délais d'accès avec en moyenne, tous dossiers confondus (ayant abouti ou non à un accord, génériques et non génériques), des délais de 142 jours en 2017. Mais si nous mettons de côté les médicaments génériques et les dossiers qui n'ont pas abouti à un accord, ces délais moyens atteignent **213 jours, soit 33 jours de plus que l'objectif fixé par la Directive Transparence.**

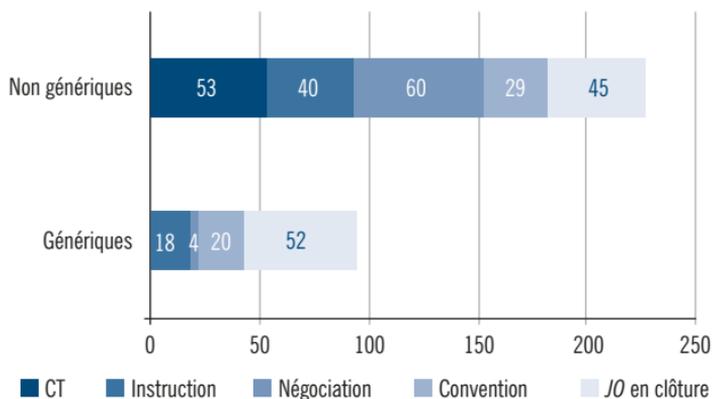
Délais de traitement des dossiers d'inscription 2017 de médicaments selon leurs caractéristiques (nombre de jours)



Source : Rapport d'activité 2017 du CEPS.

Dans les détails, pour les médicaments de ville, la période de négociation entre le CEPS et le laboratoire semble être la plus longue mais il est difficile de désigner une étape qui prendrait significativement plus de temps que les autres. Le CEPS évalue un délai moyen de **53 jours¹⁹³ entre le dépôt du dossier et la transmission de l'avis de la Commission de la Transparence (CT) au Comité, 40 jours d'instruction du dossier, 60 jours de négociations, 29 jours pour élaborer et signer la convention de prix et 45 jours supplémentaires pour aller jusqu'à l'inscription du médicament au *Journal Officiel*.** Sur l'ensemble de ces indicateurs, seuls ceux de la négociation et de l'élaboration de la convention augmentent légèrement par rapport à 2016, les autres étapes ont plutôt eu tendance à se réduire.

Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription en 2017 des médicaments en ville (nombre de jours)



Source : Rapport d'activité 2017 du CEPS.

¹⁹³ À noter que dans son rapport d'activité de 2017, la HAS évoque quant à elle un délai moyen de traitement des demandes d'inscription de 88 jours.

Concernant les innovations thérapeutiques destinées à l'hôpital, le CEPS souligne qu'en 2017, « *sur les 53 demandes d'inscription de médicaments facturés en sus des GHS, le délai de 180 jours a été dépassé pour seulement cinq d'entre elles, dont trois anticancéreux.* » Ces moyennes, nous le verrons plus précisément avec les autres études, cachent en réalité des écarts-types parfois importants et **certains cas particuliers qui ont tendance à allonger les délais d'accès aux innovations thérapeutiques.**

La France en queue de peloton des pays européens en matière de délais administratifs

L'étude menée par IQVIA met en avant des chiffres différents et nous permet de comparer la France à ses homologues européens. La méthodologie utilisée pour évaluer les délais est ici très différente de celle du CEPS¹⁹⁴. Elle s'attache davantage à **comparer les délais administratifs** qu'à évaluer les délais d'accès à proprement parler, ce qui a le mérite de permettre une comparaison entre pays « toute chose égale par ailleurs », quelques soient les mécanismes spécifiques d'accès pour chaque pays (accès dès l'AMM en Allemagne, ATU en France...). Il faut donc lire cette étude avec cette double précaution :

1. Ces délais ne sont pas directement comparables avec les 180 jours indiqués dans la Directive Transparence. En effet, cette

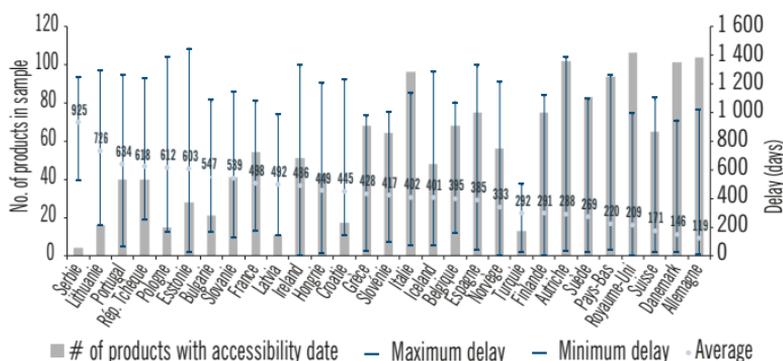
¹⁹⁴ L'étude IQVIA se distingue des données du CEPS selon deux aspects : (i) elle n'analyse pas les délais sur les produits qui ont obtenu un accès sur une année donnée, mais fait le point sur l'accès d'une cohorte de médicaments qui ont obtenu une AMM européenne entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2017 (ainsi, le « compteur des délais » démarre ici dès l'AMM) ; (ii) elle n'analyse pas l'ensemble des produits, mais en a sélectionné 121 sur la période dont 38 médicaments orphelins, 31 médicaments d'oncologie et 24 combinaisons de traitement. Étant donnée la typologie des médicaments inclus et l'exclusion des génériques et biosimilaires de leur sélection, on peut faire l'hypothèse que les médicaments retenus sont essentiellement des innovations thérapeutiques.

dernière précise le temps maximum que devrait prendre les procédures d'évaluation et d'inscription au remboursement des différents États. En démarrant le compteur des délais dès l'obtention de l'AMM, l'indicateur IQVIA ne fait quant à lui pas de distinction entre les délais qui relèvent des autorités de santé et ceux qui relèvent du temps de préparation des dossiers de soumission par les industriels. En outre, **le délai exprimé ici n'est pas le délai entre AMM et commercialisation** (sinon, les délais allemands, anglais, danois, suisses ou norvégiens seraient nuls ou presque) mais **le délai entre l'AMM et la fin de la procédure administrative post-AMM** (évaluation et négociation de prix).

2. L'accès est considéré dans les conditions normales de prises en charge des pays. Ainsi, **l'indicateur ne prend pas en compte l'accès précoce permis par les ATU en France**. L'intégration de l'accès via ATU dans l'indicateur réduirait mécaniquement les délais français avec même des « délais négatifs » puisque certains produits peuvent être accessibles avant l'AMM.

Délais entre l'AMM et la fin de la procédure administrative post-AMM (moyenne, maximum, minimum)

Ces délais représentent le « temps administratif » nécessaire à chaque pays pour traiter les dossiers après l'AMM, sans tenir compte des éventuels mécanismes d'accès précoces ou provisoires comme l'ATU en France.



Source : IQVIA, EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey.

Les trois meilleurs élèves en matière de délais administratifs sont ici l'Allemagne (119 jours), le Danemark (146 jours) et la Suisse (171 jours)¹⁹⁵. **La France se trouve dans le tiers inférieur du classement, en 22^e position avec un délai constaté de 498 jours, au-dessus de la moyenne européenne qui s'élève à 426 jours.** Entre la période 2014-2016 et la période 2015-2017, on observe une relative

¹⁹⁵ Tout en considérant, comme le fait l'étude IQVIA, le nombre de médicaments disponibles dans chaque pays.

stabilité de ces délais (- 2 jours) alors qu'ils augmentent légèrement en Allemagne (de 106 à 119 jours) et au Royaume-Uni (de 111 à 209 jours).

L'étude IQVIA montre ensuite une très grande disparité à l'intérieur même de chaque pays. En France, le délai administratif minimum constaté au sein de la cohorte de médicaments analysée est inférieur à 200 jours alors que le délai maximum dépasse les 1000 jours. Enfin, l'autre fait marquant de cette étude concerne **l'allongement important des délais pour les médicaments d'oncologie** : en France, pour ce type de produits les délais moyens atteignent 536 jours.

Des délais administratifs particulièrement long pour l'innovation thérapeutique

158

En moyenne, les efforts annoncés par les pouvoirs publics français sur les délais d'accès semblent peu à peu porter leurs fruits puisque les indicateurs du CEPS indiquent un raccourcissement des délais entre 2016 et 2017. En particulier, **le délai moyen de traitement des demandes d'inscription par la HAS est passé de 105 jours en 2016 à 88 jours en 2017**¹⁹⁶. Mais derrière les délais moyens constatés par le CEPS et IQVIA, nous observons des écarts-types particulièrement significatifs. Cela laisse entendre qu'il existe un certain nombre de molécules qui ont du mal à trouver le chemin de l'accès dans le cadre de la procédure classique d'enregistrement. **De tels écarts-types entre les délais minimums et les délais maximums peuvent être interprétés comme le symptôme d'une procédure efficace dans le cas général mais trop rigide pour**

¹⁹⁶ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, « Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé », *op. cit.*

permettre un parcours d'accès fluide aux cas particuliers que constituent souvent les innovations.

L'étude de l'Agipharm met particulièrement en exergue les délais administratifs importants au sein de la HAS pour les 47 médicaments de ses membres¹⁹⁷ évalués entre le 1^{er} juin 2017 et le 15 avril 2019. L'analyse exclut les médicaments en réévaluation et intègre les médicaments dont les évaluations sont toujours en cours au moment de l'étude (12 produits sur 47). Ils ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des médicaments mais révèlent des points de ralentissement majeurs :

- pour les dossiers terminés, **un délai moyen de 135,2 jours avant le premier passage en commission** après dépôt du dossier par le laboratoire : il s'agit ici d'un délai exclusivement administratif qui correspond au temps moyen mis par la HAS avant de se saisir d'un dossier. Ce délai tombe à 109,3 jours pour une première inscription et monte à 152,6 jours pour une extension d'indication. Le délai le plus court constaté (30 jours) concerne un CAR-T Cell ;
- sur les 47 produits analysés, cinq seulement obtiennent un avis de la CT dans un délai inférieur à 90 jours¹⁹⁸ et 15 produits obtiennent leur avis dans un délai supérieur à 180 jours. **Le délai moyen total pour les évaluations par la CT (évaluations terminées) est de 172,4 jours ;**

¹⁹⁷ 12 laboratoires ont répondu à l'enquête de l'AGIPHARM : AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, CSL, Clovis, Gilead, Incyte, Janssen, MSD, Pfizer.

¹⁹⁸ Le délai de « 90 jours » n'est pas un délai réglementaire pour la CT mais correspondrait à une répartition arbitraire à part équivalente du délai de 180 jours de la Directive Européenne entre la HAS et le CEPS.

- pour les dix produits sous ATU, le délai de publication de l'avis définitif est sensiblement plus long avec **une moyenne de 203,8 jours**.

Ces écarts constatés entre les délais moyens et ces délais particulièrement élevés indiquent aussi **une priorisation implicite des dossiers**. Avec des ressources humaines et financières limitées et une charge de travail déjà conséquente – liée à l'augmentation du nombre de dossiers à évaluer et au principe de réévaluation quinquennale des médicaments existants –, la HAS ne semble pas pouvoir traiter avec la même célérité l'ensemble des dossiers qui lui sont soumis. Le *business model* des entreprises de l'Agipharm reposant essentiellement sur l'innovation, cette étude concernant leurs produits tend à démontrer que l'innovation, à de rares exceptions près (les premiers CAR-T Cells) est le parent pauvre des délais d'accès en France. **L'accès précoce via l'ATU compense partiellement ces délais, mais ne le permet pas pour l'ensemble des médicaments ni pour l'ensemble des populations éligibles au traitement.**

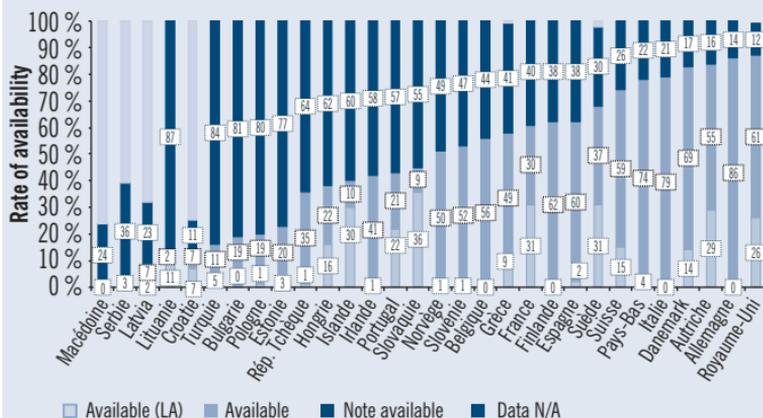
Taux de disponibilité des médicaments : la France au 11^e rang des pays européens

Un autre indicateur mesuré dans l'étude IQVIA¹⁹⁹ est le « taux de disponibilité » des médicaments analysés dans les différents pays européens. Un produit est considéré comme disponible s'il est inscrit sur la liste positive des médicaments remboursés ou s'il est pris en charge selon certaines conditions. Ainsi, pour la France, les médicaments sous ATU sont considérés comme « disponibles » dans cet indicateur.

¹⁹⁹ IQVIA, *EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey*, op. cit.

Taux de disponibilité (%) / Rate of availability

Le taux de disponibilité est mesuré à partir du nombre de médicaments disponibles pour les patients dans les pays européens en 2018 : pour la plupart des pays, un médicament est considéré comme disponible quand il accède à la liste des médicaments remboursés.



Note : l'item « available (LA) » / « disponible (LA) » désigne ici les produits considérés comme disponibles dans des conditions spécifiques. Pour la France, les médicaments sous ATU sont ici comptabilisés.

Source : IQVIA, EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018 survey.

Le top 3 des pays avec le plus fort taux de médicaments disponibles est composé du Royaume-Uni (88 %), de l'Allemagne (86 %) et de l'Autriche (84 %). **La France arrive en 11^e position avec 60 % des produits analysés accessibles pour les patients français.** Ce taux a progressé de neuf points par rapport à l'étude précédente.

Le **système allemand** semble particulièrement enclin à rendre disponibles les innovations thérapeutiques, puisque **l'intégralité des produits disponibles le sont sans conditions spécifiques**. Pour le Royaume-Uni et l'Autriche, environ un tiers des médicaments accessibles le sont sous des conditions spécifiques (accès nominatif pour l'Autriche, accès limité à des sous-groupes de patients selon les recommandations du NICE). La France se démarque quant à elle fortement puisque **la moitié des médicaments accessibles le sont à travers le dispositif dérogatoire d'ATU**.

On note enfin que les médicaments d'oncologie bénéficient d'un taux de disponibilité globalement plus important que la moyenne de l'ensemble des médicaments. Le top 3 des pays bénéficie d'un taux de disponibilité supérieur à 90 % pour ces médicaments et la France, avec 74 % des médicaments d'oncologie disponibles, remonte dans le classement pour atteindre la **9^e position**.

2.2.1.2. Parcours d'accès au remboursement : où se situent les ralentissements ou les blocages ?

Des gains d'efficacité administrative peuvent être attendus à tous les niveaux, du côté de l'État comme de celui des industriels, afin d'instruire les différentes demandes dans les meilleurs délais. Des chantiers sont d'ores-et-déjà engagés comme, à titre d'exemple, celui de **la dématérialisation des procédures qui devrait être mise en service en 2020²⁰⁰**. Mais, au-delà des délais administratifs, il peut aussi être intéressant de questionner la capacité des dispositifs de

²⁰⁰ Cf. lettre d'orientation ministérielle du 4 février 2019.

régulation actuels à prendre en charge l'innovation dans des bonnes conditions et des bons délais. À ce titre, la « liste en sus » et le dispositif d'ATU sont aujourd'hui confrontés à certaines limites voire blocages.

À l'hôpital, des critères d'inscription à la liste en sus trop restrictifs

Le cas des médicaments destinés à la **prescription hospitalière** pose aujourd'hui une autre problématique susceptible de limiter l'accès à certains produits. En effet, une fois l'ensemble des étapes d'évaluation et de négociation de prix avec le CEPS passées, il reste une étape pour les médicaments trop onéreux afin d'être pris en charge dans le cadre des forfaits hospitaliers (GHS), ce qui est le cas de la plupart des anticancéreux par exemple. Pour que ces médicaments soient pris en charge directement par l'Assurance maladie, en dehors du GHS, ils doivent **être inscrits sur la liste en sus** (voir partie 1.3.2.3.). La liste en sus étant un poste de dépense conséquent pour l'Assurance maladie (de l'ordre de cinq à six milliards d'euros par an, en incluant à la fois médicaments et dispositifs médicaux²⁰¹), un certain nombre de dispositions ont été prises ces dernières années afin de **préciser les critères d'inscription et d'en avoir une gestion plus dynamique** (favoriser la radiation des anciennes innovations pour laisser de la place aux nouvelles).

²⁰¹ En 2017, la dépense pour les médicaments et dispositifs médicaux figurant sur la liste des produits et prestations pris en charge par l'assurance maladie obligatoire en sus des prestations de séjour et d'hospitalisation, dite « liste en sus », s'élève à 5,4 milliards d'euros. Cette dépense a augmenté de 8,5 % par rapport à 2016, et de 30 % en cinq ans, bien plus rapidement que l'ensemble de la consommation des soins hospitaliers (+ 9,8 % depuis 2012). Elle représente 5,8 % de la consommation hospitalière et se concentre sur un faible nombre de médicaments et de dispositifs médicaux. Source : DREES, *Les médicaments et dispositifs médicaux de la liste en sus*, DREES, collection « Les établissements de santé », 2019.

Le décret « liste en sus »²⁰² de mars 2016 indique que les produits bénéficiant d'une ASMR I à III peuvent y être inscrits quasi-systématiquement. Pour les ASMR IV, il faut qu'ils remplissent des conditions supplémentaires : « *si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent* » ou lorsque « *les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste* ». Ce décret a donc transformé le critère ASMR en critère d'inscription à la liste en sus, le détournant de sa fonction originelle. Ainsi, des produits qui apportent une innovation incrémentale (évaluée ASMR IV par la HAS) mais significative pour les patients dans une pathologie qui n'a pas bénéficié d'innovation thérapeutique majeure depuis de nombreuses années ne peuvent prétendre à la liste en sus. En effet, si ses comparateurs sont des médicaments anciens, ils sont probablement moins chers et donc pas (ou plus) inscrits sur la liste en sus. **Conformément au décret, l'innovation ASMR IV ne peut donc pas être inscrite sur la liste en sus dans ce cas de figure²⁰³. Ces médicaments sont « sur le marché » puisqu'ils ont passé avec succès toutes les étapes de la HAS et du CEPS, mais ne sont pas nécessairement « accessibles » dans les hôpitaux qui n'auraient**

²⁰² Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale. Critère ASMR : « Le niveau d'amélioration du service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées, apprécié au regard des critères mentionnés au II de l'article R. 162-45-9 est majeur, important ou modéré. Il peut être mineur si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Il peut être mineur ou absent lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste. »

²⁰³ Mise à jour : un arrêté du 28 août 2019 (JORF n° 0203 du 1 septembre 2019, texte n°18) précise les modalités d'une expérimentation « article 51 » concernant la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital. Pour les établissements de santé qui souhaiteraient y participer, cette expérimentation comporterait un volet sur la collecte de données d'utilisation de ces médicaments et un volet sur les modalités de financement et les critères d'admission sur la liste en sus. En particulier, il n'y aurait plus de référence au niveau d'ASMR. Cette expérimentation est rendue possible pour une durée de trois ans.

pas les moyens de les financer, le forfait hospitalier (GHS) ne permettant pas de couvrir les coûts de traitement.

Cela peut conduire à des **inégalités territoriales d'accès aux traitements**, de grands centres hospitaliers étant en mesure de financer certains produits dans cette situation sur leurs fonds propres alors que d'autres n'en ont pas les moyens sans le financement par la liste en sus. **Ces problématiques d'accès ont régulièrement été dénoncées par des laboratoires, des professionnels de santé et des associations de patients**, comme dans le cas d'Avastin® dans le traitement du cancer du col de l'utérus²⁰⁴ ou de Keytruda® dans le traitement du cancer de la vessie²⁰⁵.

Le paradoxe de l'ATU : les difficultés d'un dispositif dérogatoire d'accès précoce devenu la norme pour l'accès à l'innovation

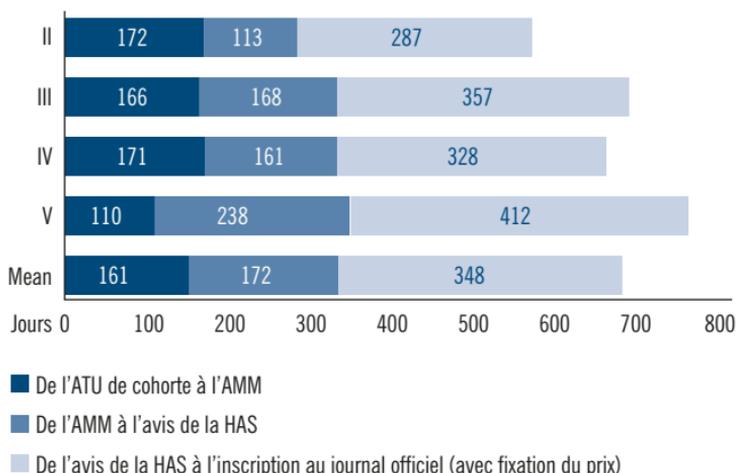
En regardant spécifiquement les médicaments d'oncologie en France dans l'étude IQVIA, on constate d'une part un taux de disponibilité de ces produits plus important que la moyenne (favorisé notamment par le dispositif d'ATU) et d'autre part des délais d'inscription au remboursement plus longs. Tout se passe comme si, en France, **le dispositif dérogatoire d'accès précoce à l'innovation avait pour effet corollaire de ralentir la procédure d'enregistrement classique**, ou, de manière moins intentionnelle, comme si l'existence des ATU n'incitait guère à l'accélération des procédures « normales ».

²⁰⁴ À titre d'exemple, voir la communication de l'association IMAGYN « Pour la réinscription de l'Avastin dans la liste en « sus », pour le traitement du cancer du col de l'utérus. »

²⁰⁵ MesOpinions.com, *Pétition : Mise à disposition du pembrolizumab en traitement post chimiothérapie des cancers urothéliaux métastatiques ou avancés*, <https://www.mesopinions.com/petition/sante/mise-disposition-pembrolizumab-traitement-post-chimiotherapie/54479>, consulté le 14 juillet 2019.

Une autre étude menée au sein de l'IPSOR²⁰⁶ sur les ATU françaises avec le support du CEPS, montre aussi des délais plus élevés. En moyenne, pour les produits sous ATU de cohorte entre 2012 et 2017, on relève un délai d'évaluation par la HAS de 172 jours et un délai de négociation avec le CEPS jusqu'à l'inscription au *Journal Officiel* de 348 jours, soit un délai de **520 jours post-AMM, des délais 3,7 fois supérieurs à ceux constatés sur l'ensemble des médicaments**, et 2,4 fois supérieurs aux délais constatés pour les médicaments non génériques.

Délais entre le début des ATU de cohorte et la publication officielle du prix selon le niveau d'ASMR



Source : Corthier M., Mézerette B., Maillant L., Sales J., Planel M.-P. et Sam E., « The French compassionate use of medicinal products program (2012-2017) : health technology assessment and pricing implications », Barcelone, Espagne, 2018.

²⁰⁶ Corthier M., Mézerette B., Maillant L., Sales J., Planel M.-P. et Sam E., « The French compassionate use of medicinal products program (2012-2017) : health technology assessment and pricing implications », *op. cit.*

Le produit pouvant déjà être prescrit à certains patients sous ATU, la pression de l'accès est moins importante et l'urgence de faire aboutir les négociations considérée comme moins grande. Cette hypothèse pourrait de manière cohérente constituer un facteur explicatif des délais globalement plus longs en France que dans les principaux pays européens, qui serait en partie liés à un « effet ATU » sur l'accès.

Or, il est important de souligner que **l'accès sous ATU est souvent plus restrictif que l'accès dans les conditions « normales » de prise en charge.**

- D'une part, la population éligible au dispositif ATU ne correspond généralement pas à l'intégralité de la population cible visée par le traitement.
- D'autre part, pour en maîtriser l'impact budgétaire face à l'arrivée d'innovations onéreuses et à l'augmentation du nombre de patients bénéficiant d'une ATU, l'article 97 de la LFSS 2017 a revu les modalités de fixation de l'indemnité des médicaments afin notamment d'encadrer l'indemnité fixée librement par le laboratoire. La règle est la suivante : si le montant annuel des indemnités demandées par le laboratoire au titre d'une ATU dépasse 30 millions d'euros, le coût de prise en charge par patient et par an est limité à 10 000 euros, ce qui peut avoir *in fine* pour effet de limiter l'accès à certains médicaments particulièrement onéreux.

À l'origine, le traitement était entièrement pris en charge par l'Assurance maladie et l'indemnité librement fixée par le laboratoire pendant toute la période d'ATU. Aujourd'hui, à l'issue de la période d'évaluation par la HAS et de négociation avec le CEPS, si le prix négocié est inférieur au prix pratiqué sous ATU, le laboratoire reverse

à l'Assurance maladie la différence sur l'ensemble des médicaments pris en charge pendant la période d'ATU. Cette modalité de financement est fortement incitative et contribue à **l'attractivité de la France** en comparaison à d'autres pays européens comme l'Allemagne, dans lesquels les accès compassionnels en amont de l'AMM sont à la charge du laboratoire.

La problématique des ATU pour les extensions d'indication : les contradictions françaises de l'accès à l'immunothérapie

Lors de leur arrivée à la fin des années 2000, les premières immunothérapies ont suscité un espoir important, mais un espoir d'abord tempéré par l'absence de recul sur les traitements. Aujourd'hui, dans certaines indications, les chercheurs ont jusqu'à cinq années de recul sur les essais cliniques et plus de quatre années de recul sur leur usage en vie réelle, ce qui permet de mieux apprécier l'efficacité de ces traitements.

C'est sans doute en France que la valeur de l'immunothérapie a été le plus vite comprise et rendue accessible, grâce notamment aux nombreux essais cliniques sur le territoire et au mécanisme d'ATU qui a permis un accès précoce dans les premières indications. Mais de façon assez paradoxale, **la France a progressivement perdu sa place de pionnière de l'accès à l'immunothérapie, les nouvelles indications étant mises sur le marché plus tardivement que chez ses homologues européens.**

Cette situation tranche avec l'enthousiasme que les résultats de l'immunothérapie suscitent dans les autres pays européens et qui se traduit par des politiques d'accès précoce ou accéléré. En Belgique par exemple, la ministre Maggie de Block a affiché une volonté politique claire d'accélérer l'accès à l'immunothérapie dans son pays : « *L'immunothérapie évolue avec une rapidité fulgurante.*

Ces prochains mois, je m'attends à ce que davantage de traitements similaires soient remboursés plus rapidement et qu'on puisse aussi traiter, par exemple, les cancers de la vessie et du cou »²⁰⁷.

Actuellement en France, **les nouvelles indications arrivent souvent plus tardivement que dans les autres pays européens, voire pas du tout**. Par l'application stricte du critère liste en sus, des produits comme Avastin® ne sont aujourd'hui pas financés par la liste en sus dans le cancer du col de l'utérus ou du sein, ou encore Keytruda® dans le cancer de la vessie, Erwinase® dans la leucémie, Yondélis® dans le sarcome, Yervoy® dans le mélanome, Abraxane® dans le cancer du pancréas, Cyramza® dans les cancers gastriques, etc.²⁰⁸.

En outre, **l'impossibilité de solliciter des ATU pour les extensions d'indication a bloqué l'accès à certaines immunothérapies jusqu'à la clôture de négociations souvent très longues pour ce type de produits**. En effet, jusqu'à récemment, un médicament ayant bénéficié d'une AMM pour une indication ne pouvait bénéficier d'une ATU pour les indications suivantes en attente d'AMM. **La particularité des médicaments d'immunothérapie est justement d'être efficaces dans de multiples indications**. Leur mode de développement consiste à déployer de vastes programmes d'essais cliniques dans de nombreuses indications, ce qui conduit à des extensions d'indication successives en fonction des résultats de chaque étude. En l'absence d'ATU pour les extensions d'indication, il existait donc une forme de discrimination entre la première indication d'une molécule,

²⁰⁷ RTBF, *L'immunothérapie remboursée pour la première fois en Belgique dès le 1^{er} mai*, 22 avril 2017 - https://www.rtb.be/info/societe/detail_l-immunotherapie-remboursee-pour-la-premiere-fois-en-belgique-a-partir-du-1er-mai?id=9587040&gclid=EAlaIQobChMIOYGes7bN4QIVFp7VCh2kJwYCEAMYASAAEgJr4PD_BwE

²⁰⁸ Informations collectées lors de nos auditions ainsi que dans le rapport du Sénat sur l'accès précoce à l'innovation (juin 2018), *op. cit.*

éligible au dispositif ATU et donc prise en charge à 100 %, et les indications suivantes, impossibles à financer jusqu'à leur inscription sur la liste en sus.

La réforme de l'ATU dans la LFSS 2019 devrait régler le problème en étendant le dispositif aux extensions d'indication.

Le décret précisant les conditions à remplir pour bénéficier du remboursement dans le cadre d'une ATU d'extension d'indication a été publié à la fin du mois d'août 2019²⁰⁹. À l'inverse de l'ATU de première indication, ce n'est plus une « indemnité » qui est fixée librement par le laboratoire mais une « compensation » fixée quant à elle par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. En outre, des critères supplémentaires ont été ajoutés pour bénéficier de ce dispositif²¹⁰. L'usage nous dira si ces modalités permettront de rendre ce dispositif à la fois incitatif et pérenne.

²⁰⁹ Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 (JORF n°0194 du 22 août 2019, texte n° 16) relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé.

²¹⁰ Six conditions sont posées pour bénéficier du remboursement dans le cadre d'une ATU d'extension d'indication : (i) la spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare, (ii) il n'existe pas de comparateur pertinent, (iii) la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients, (iv) la spécialité est susceptible d'être innovante, (v) la spécialité est susceptible de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, (vi) une demande d'AMM a été déposée ou l'entreprise s'engage à en déposer une.

l'Europe en termes de délivrance d'autorisations de mise sur le marché et que l'accès en France a été retardé dans certaines indications par rapport aux AMM européennes (ce qui par exemple ne serait pas le cas avec l'Allemagne, l'accès étant effectif dès l'AMM). En 2018, cette situation pouvait s'expliquer par l'absence d'ATU possible pour les extensions d'indication et des procédures d'évaluation et de négociations de prix particulièrement longues pour chaque nouvelle indication.

Les problématiques d'accès sont au cœur d'une des promesses fondamentales de notre système de santé : l'égal accès aux soins.

Or, face à des ralentissements trop importants, le risque serait de voir émerger une **médecine à deux vitesses**. D'un côté, la médecine des patients informés qui ont les moyens de se rendre dans un grand centre hospitalier ou d'engager des dépenses dans les pays qui auraient permis un accès plus rapide qu'en France. De l'autre, les patients pris en charge au sein d'hôpitaux qui ne sont pas en mesure de délivrer les produits les plus efficaces. Ces situations, si elles restent encore minoritaires, existent déjà pour certains traitements non financés par la liste en sus par exemple. **Ces retards peuvent constituer autant de pertes de chance pour les patients français.**

Pourtant, la France a aussi démontré sa capacité à s'adapter pour encadrer et favoriser l'accès à certaines innovations thérapeutiques. Malgré les fortes polémiques qui ont accompagné l'arrivée des derniers traitements contre l'hépatite C, **l'Assurance maladie constate qu'en pratique, « la conjugaison [des] dispositifs d'accès précoce et d'un encadrement moins strict s'est effectivement traduite par une diffusion beaucoup plus rapide et plus large en France que dans les pays qui nous environnent [...] La France a donc eu, par**

rapport à d'autres pays, une politique volontariste d'accès à ces médicaments nouveaux représentant un réel progrès pour les malades, et ce malgré le coût très élevé des traitements »²¹². Cette dynamique a aussi été facilitée par l'arrivée rapide de concurrents au médicament pionnier, qui ont permis à la fois une amélioration du traitement – tant en efficacité qu'en facilité de prise en charge – et une importante baisse des coûts grâce au jeu de la concurrence.

Il semble donc aujourd'hui primordial que le système de santé français s'adapte mieux à des innovations qui ont changé de nature. Nous formulons des recommandations plus précises dans la troisième partie de ce rapport mais, au regard de cette analyse sur les délais d'accès, deux pistes semblent devoir être considérées.

- La première est celle d'une **meilleure cohérence et plus grande fluidité entre les différentes étapes de la chaîne administrative de l'accès au remboursement**. Un traitement jugé comme prioritaire par l'ANSM en lui attribuant une ATU peut ensuite souffrir de délais importants dans son évaluation par la HAS et dans la négociation de son prix avec le CEPS, même en cas d'évaluation positive par la HAS. Ne pourrait-on pas imaginer des dispositifs de priorisation de l'innovation qui permettraient d'aligner les autorités entre elles et de les inciter à traiter en priorité les médicaments les plus prometteurs ou les plus cohérents avec les grandes priorités de santé publique (prévention, cancer, pathologies chroniques, lutte contre l'antibiorésistance, maladies neurodégénératives...)?
- La seconde est celle d'**une évolution des critères d'évaluation**

²¹² Assurance maladie, *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses 2 juillet 2015 Propositions de l'Assurance Maladie pour 2016*, « Rapport Charges et Produits 2016 ».

pour une meilleure prise en compte de critères liés à la qualité de vie des patients ou à l'impact positif sur l'organisation des soins de certaines innovations. Cette réflexion est déjà engagée mais n'a pas encore pleinement abouti. En particulier, la mise en place **d'évaluations et de prises en charge conditionnelles** pourrait permettre à la fois d'accélérer et de mieux encadrer la mise sur le marché des innovations prometteuses.

2.2.2. Y a-t-il un problème de soutenabilité budgétaire ?

La question budgétaire est centrale concernant le médicament innovant. L'inquiétude concernant la capacité de la Sécurité sociale à financer les innovations futures, et donc à donner aux patients l'accès à des médicaments, est même sous-jacente aux polémiques sur le prix.

2.2.2.1. Structure des dépenses de médicaments en France

Les comptes de la santé²¹³, publiés chaque année par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du Ministère des Solidarités et de la Santé (DREES), permettent notamment de suivre les dépenses de médicaments. Pour 2017, la consommation totale de médicaments en France (en ville et à l'hôpital) est de **37,8 milliards d'euros**, ce qui inclut la rémunération des grossistes-répartiteurs et des pharmaciens, ainsi que la TVA. Cela représente **14 % de la dépense totale de santé en France, soit 19 % de la consommation de soins et des biens médicaux**²¹⁴,

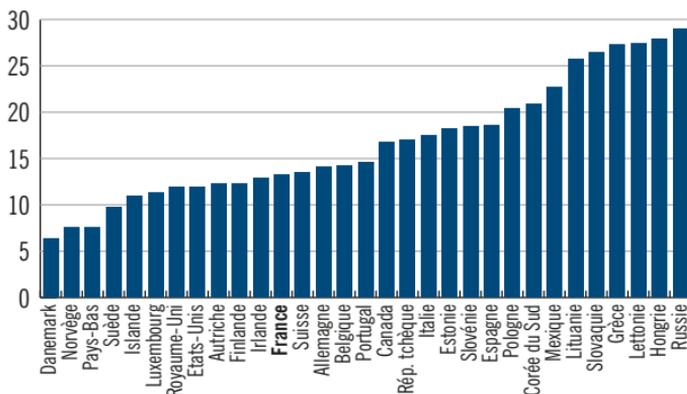
²¹³ DREES, *Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé*, « Panoramas de la DREES Santé », 2018.

²¹⁴ La consommation de soins et de biens médicaux, incluse dans la dépense courante de santé, comprend la consommation de soins hospitaliers, de soins en médecine de ville, de transport de patients, de médicaments, ainsi que les autres biens médicaux (optiques, prothèses, petit matériel et pansements).

ce qui place la France dans la moyenne des pays voisins (cf. tableau ci-dessous). Le marché pharmaceutique français (chiffre d'affaires des laboratoires sur le territoire français), fondé sur le prix fabricant hors taxes, représente 29 milliards d'euros.

Au sein de la consommation totale, **32,6 milliards d'euros sont des dépenses de médicaments en ville**. Cela correspond à des ventes en officines (26,6 milliards d'euros pour des produits remboursables et 2,7 milliards d'euros pour des non remboursables), et de rétrocession hospitalière (3,1 milliards d'euros), c'est-à-dire la vente par une pharmacie hospitalière à un patient non hospitalisé (ensuite remboursé comme pour un achat en officine).

Part de la dépense en médicaments au sein de la dépense totale de santé en fonction du pays (2017)



Source : OCDE.

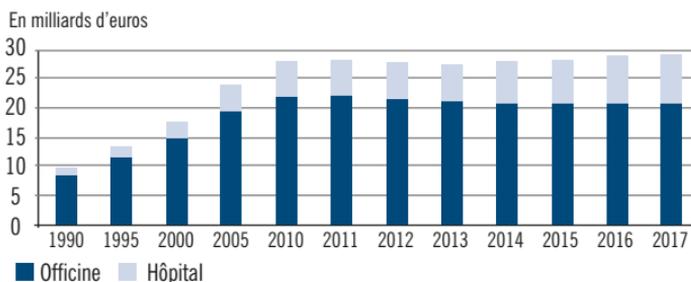
Note : ces statistiques sont calculées par l'OCDE sur un champ proche mais légèrement différent de celui des Comptes de la santé de la DREES.

À l'hôpital, la dépense est de 5,2 milliards d'euros. Cela intègre les médicaments inclus dans les forfaits hospitaliers (groupes homogènes de séjours ou GHS), ainsi que ceux de la liste en sus, c'est-à-dire facturés en plus des GHS (environ 3,4 milliards d'euros).

2.2.2.2. Une évolution des dépenses bien maîtrisée, avec une enveloppe plafonnée

Observons que **l'enveloppe financière dédiée aux médicaments, dans son ensemble, est très bien maîtrisée. Entre 2007 et 2017, la dépense en ville, tous financeurs, a quasiment stagné, passant de 32,4 milliards d'euros à 32,6 milliards d'euros** et la partie remboursée par la Sécurité sociale est passée de 22,3 à 23,7 milliards d'euros. Le marché pharmaceutique (prix fabricant hors taxes) est stable depuis 2010, passant de 27,9 à 29 milliards d'euros (+ 0,55 % par an en moyenne). C'est particulièrement visible en officine, où l'on observe une diminution ces dernières années (20,8 milliards d'euros, contre 22 milliards d'euros en 2010). A l'hôpital, le montant est en hausse mais sur un agrégat plus modeste, passant de 4,4 milliards d'euros en 2005 à 5,9 milliards d'euros en 2010 et 8,2 milliards d'euros en 2017.

Évolution du marché pharmaceutique en France (graphique de la DREES²¹⁵)



Champ : France. Médicaments remboursables ou non, y compris homéopathie remboursable (0,2 milliard d'euros), marché valorisé aux prix fabricants hors taxes (PFHT).

Source : Leem d'après données GERS.

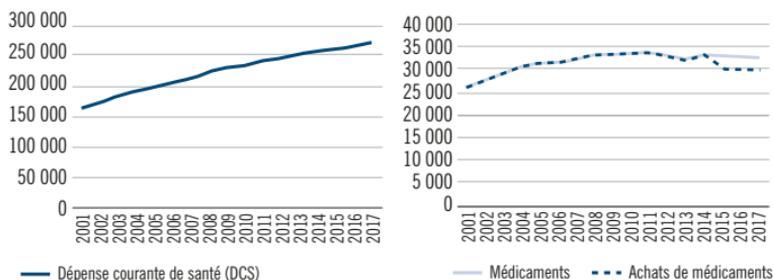
Cette maîtrise provient en grande partie, comme nous l'avons vu, de la **baisse régulière du prix des molécules existantes et de leur génération**. Le surcoût lié à l'apparition de molécules innovantes a été suffisamment contenu pour être compensé par ces autres baisses de prix.

Il est intéressant de noter qu'entre 2001 et 2017, les dépenses de médicaments en ville ont augmenté de 24,4 %, alors que la dépense courante de santé a crû de 66 % (69 % pour la part financée par la Sécurité sociale et l'État). En réalité, **la croissance des dépenses en produits pharmaceutiques se concentre sur les années 2001 à 2008 (+ 23,6 %), avec une stagnation de 2007 à 2017 (augmentation de 0,6 %).**

²¹⁵ DREES, *Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé*, coll. « Panoramas de la DREES Santé », 2018.

En comparaison, la croissance du PIB a été de 18 % entre 2001 et 2007 et de 49 % sur la période 2001-2017. La population française a augmenté de 9,3 % entre 2001 et 2017. Etant donné le développement économique du pays, qui engendre progrès technique et augmentation du niveau de vie et le vieillissement de la population, il est naturel que les dépenses de santé croissent plus vite que la population. Ces chiffres montrent en revanche une **maîtrise des dépenses de médicaments en ville particulièrement notable**, leur part dans les dépenses de santé étant passée de 16,1 % des dépenses de santé en 2001 à 15,1 % en 2007, et 12 % en 2017.

Évolution de la dépense courante de santé et de la dépense de médicaments en ville depuis 2001 en million d'euros



Source : DREES, *Les dépenses de santé en 2017* (édition 2018).

Ainsi, le poste « médicaments » est une source importante d'économies au sein des dépenses de santé. L'analyse des annexes documentant les projets de lois de financement de la Sécurité sociale (PLFSS)²¹⁶ est à ce titre éclairante. Chaque année, ces textes détaillent les mesures d'économies prévues pour limiter la croissance de

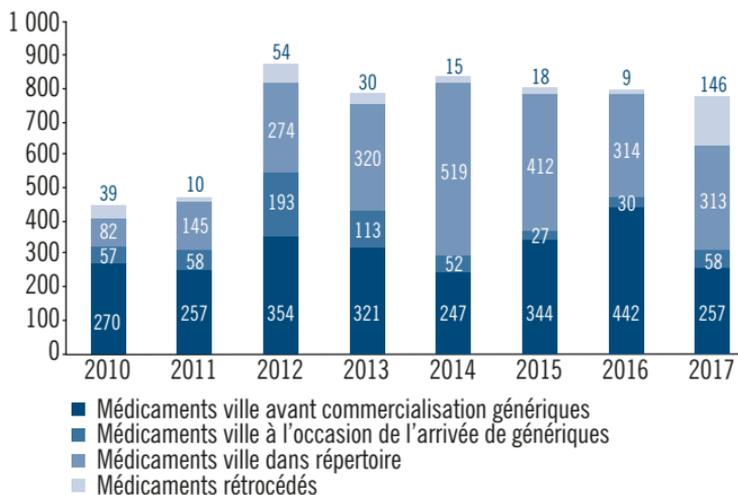
²¹⁶ Annexes 7 et 9 des PLFSS.

l'enveloppe de dépenses (Objectif national de dépenses d'assurance maladie, ou ONDAM). Ces mesures concernent à la fois les prix des médicaments que la maîtrise des volumes, l'augmentation de la prescription de génériques et biosimilaires, la liste en sus, les remises. Elles concernent surtout les ventes en ville, mais également celles à l'hôpital à travers notamment la liste en sus.

Comme l'indique son rapport d'activité pour 2017²¹⁷, sur la période récente, **les baisses de prix négociées par le CEPS** représentent chaque année environ 800 millions d'euros d'économies pour les médicaments en ville :

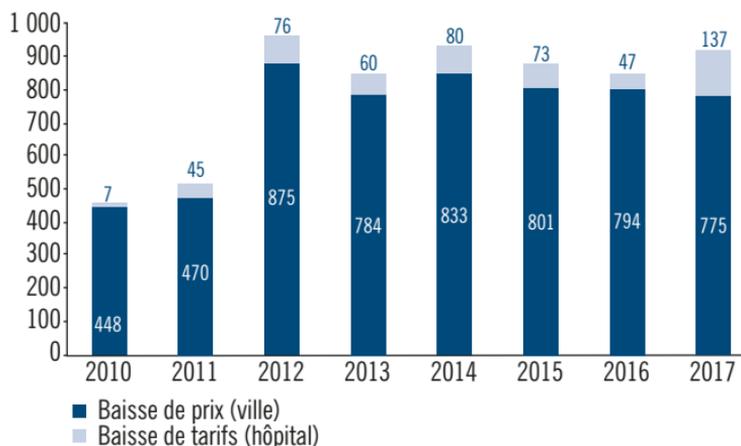
Économies liées aux baisses de prix de médicaments entre 2010 et 2017, en millions d'euros

• Médicaments en ville



²¹⁷ CEPS, « Comité économique des produits de santé, Rapport d'activité 2017 », 2018.

• Médicaments ville et hôpital (« liste en sus »)



Source : CEPS

La régulation du prix du médicament passe également par des **remises négociées entre le CEPS et les industriels**. En 2017, elles représentaient **1,36 milliards d'euros pour les remises « produits »**, dont 521 millions d'euros provenant d'accords prix-volume (remise fonction du volume de ventes) et 394 millions d'euros de remises « à la première boîte » (différence entre prix facial et prix net prise en compte quel que soit le volume). Des clauses de respect de la posologie, de maîtrise du coût de traitement journalier, de bon usage ou de performance du médicament sont également prises en compte. À cela s'ajoutent des remises en ATU et post-ATU, à hauteur de 157 millions d'euros pour 2017.

Enfin, certains dispositifs établissent à un niveau macroéconomique un **plafonnement de la dépense en médicaments**, ce qui s'ajoute

à la régulation du prix (ou des remises) pour constituer un double mécanisme de régulation de l'enveloppe médicament. Comme nous l'avons vu précédemment, la « clause de sauvegarde » (montant M depuis 2019) permet le pilotage de ce budget, à travers des taux d'évolution des chiffres d'affaires à ne pas dépasser, au-delà desquels les entreprises doivent reverser de l'argent.

Il apparaît que près de la moitié des économies nouvelles prévues chaque année dans l'ONDAM se concentrent sur les médicaments, alors même que les dépenses de médicaments représentent moins de 14 % de la dépense courante de santé. Chaque année, ces économies se cumulent à celles décidées les années précédentes et toujours appliquées, ce qui explique l'absence de dynamisme des dépenses de médicaments malgré l'arrivée continue de nouveaux produits dans le panier de remboursement.

Le plafonnement du budget médicament : comparaison internationale

Pays répondants dans l'OCDE et l'Union européenne avec un budget et/ou un plafonnement de la dépense pharmaceutique, selon l'enquête 2018 de l'OCDE.

	Plafonnement	Pas de plafonnement
Budget alloué spécifiquement	Belgique, Chypre, Estonie, Irlande, Italie, Lettonie, Malte, Pologne	Australie, Lituanie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Norvège (soins de ville), Suède
Pas de budget alloué spécifiquement	République Tchèque, France	Autriche, Finlande, Corée, Japon, Luxembourg, Portugal, Suisse

Note : la table reflète seulement les informations sur des « plafonnements macroéconomiques » généraux sur la dépense en médicaments. Les pays peuvent avoir des plafonnements sur des produits spécifiques ou des classes de produits même s'ils n'ont pas de plafonnement macroéconomique.

Source : OCDE, « 2018 OECD Survey on Pharmaceutical Expenditure and Budgeting ».

Selon les pays, la dépense pharmaceutique est pilotée à travers un budget prédéfini, ou un mécanisme de plafonnement de la dépense (« cap »). Comme on l'a vu, la France a mis en place des clauses de sauvegarde (taux K, L, et maintenant montant M) pour plafonner les dépenses exceptionnelles et ainsi maîtriser la dépenses en médicaments. D'autres pays ont fait le choix d'un budget, enveloppe prédéfinie devant financer toutes ces dépenses. Un nombre non négligeable de pays (Belgique, Chypre, Estonie, Irlande, Italie, Lettonie, Malte, Pologne) combinent les deux systèmes.

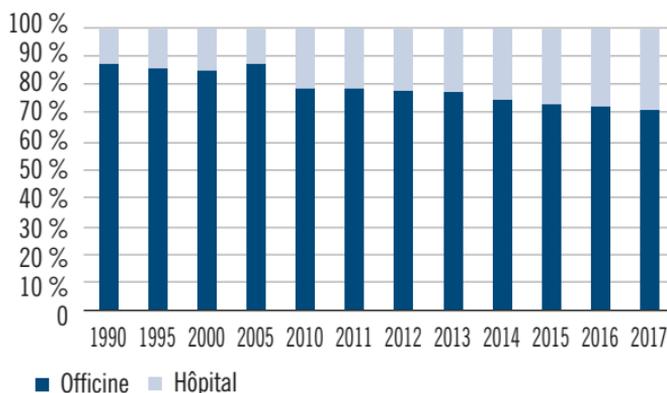
2.2.2.3. Derrière cette relative stabilité, des situations diverses

Si les dépenses montrent une stabilité certaine de façon agrégée, les sous-enveloppes se comportent différemment.

Des rythmes de croissance des dépenses de médicaments différents en ville et à l'hôpital

Les dépenses hospitalières ont connu une croissance régulière ces dernières décennies, qui contraste avec celle en officine. On peut l'observer à travers l'augmentation de la part de l'hôpital dans le marché pharmaceutique, de 12 % à 28 % du chiffre d'affaires en médicaments entre 1990 et 2017. Ce marché est passé **de 1,1 à 8,2 milliards d'euros sur cette période**, la dépense à l'hôpital *stricto sensu* (hors rétrocessions) étant estimée à 5,2 milliards d'euros pour 2017.

Évolution des parts ville et hôpital au sein du marché pharmaceutique français depuis 1990



Note : la part « hôpital » comprend les rétrocessions hospitalières.

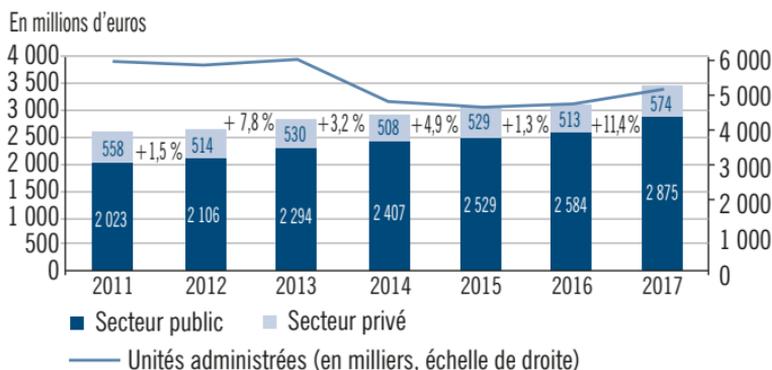
Source : Comptes de la santé (Leem) et données du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS).

Ce dynamisme des dépenses à l'hôpital peut s'expliquer par le développement de la « liste en sus », qui est en effet un levier d'accès à des médicaments innovants onéreux. **Les montants associés à la liste en sus²¹⁸ ont ainsi augmenté de 31 % entre 2011 et 2017²¹⁹, passant de 2,6 milliards d'euros à 3,4 milliards d'euros.** L'augmentation a été particulièrement forte entre 2016 et 2017.

²¹⁸ Sur le champ médecine, chirurgie, obstétrique, odontologie, hospitalisation à domicile.

²¹⁹ DREES, *Les établissements de santé*, 2019.

Dépenses et unités administrées pour les médicaments de la liste en sus entre 2011 et 2017



Les dépenses et les unités administrées des établissements privés à but non lucratif participant au service public hospitalier figurent dans les dépenses du secteur public (en bleu foncé).

Note de lecture : entre 2016 et 2017, les dépenses pour les médicaments inscrits sur la liste en sus ont augmenté de 11,4 % (hors dépenses de médicaments en ATU ou post-ATU) secteurs public et privé confondus. Les dépenses et les unités administrées des établissements privés à but non lucratif participant au service public hospitalier figurent dans les dépenses du secteur public (en bleu foncé).

Champ : France métropolitaine et DROM (non inclus Mayotte pour les dépenses, inclus Mayotte pour les unités administrées ; non inclus les médicaments en ATU et post-ATU pour les unités administrées), y compris le SSA, champs MCO et HAD confondus.

Source : DREES d'après ATIH, données ScanSanté.

La DREES indique que ces dépenses se concentrent principalement sur six classes thérapeutiques, **les deux premières concentrant 80 % des dépenses** : antinéoplasiques (anticancéreux : 60 %), immunosuppresseurs (maladies auto-immunes : 20 %), sérums immunisants et immunoglobulines (8 %), produits liés au tractus digestif et au métabolisme (5 %), antihémorragiques (4 %), antimycotiques (3 %). Ainsi, le CEPS explique la forte augmentation entre 2016 et 2017 par l'arrivée d'Opdivo® (anticancéreux) et dans une moindre mesure par celle de Keytruda® (anticancéreux), Elocta® (antihémorragique) et Entyvio® (immunosuppresseur).

Une forte augmentation des coûts liés aux ATU

Les coûts liés aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ont également bondi ces dernières années, passant d'environ 110 millions d'euros jusqu'en 2013, à 982 millions d'euros en 2014, 673 millions d'euros en 2015 et 997 millions d'euros en 2016²²⁰. Le nombre de molécules bénéficiant d'une ATU nominative ou de cohorte s'est multiplié entre 2012 et 2014 (passant de 206 à 268), mais une part importante de ces surcoûts provient d'un nombre réduit de molécules. Le choc de 2014 - 2015 provient des traitements contre l'hépatite C (antiviraux à action directe), et celui de 2016 à de nouveaux anticancéreux (anti-PD1). L'ouverture des ATU aux extensions d'indication va probablement contribuer à davantage solliciter ce dispositif, **le plan de développement d'un même produit pouvant conduire à de multiples extensions d'indication sur un temps limité**. C'est notamment le cas des médicaments d'immunothérapie qui sont par exemple arrivés dans

²²⁰ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, *Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé*, op. cit.

le traitement du mélanome (cancer de la peau) puis, grâce à un vaste programme d'essais cliniques, ont su démontrer leur efficacité successivement dans le cancer du poumon, de la vessie et demain dans le cancer de la tête, du cou ou de l'estomac.

À travers la liste en sus et les ATU, l'hôpital permet donc l'accès aux médicaments très innovants qui viennent gonfler les dépenses hospitalières. De façon récente, certains médicaments très coûteux (notamment en oncologie et contre l'hépatite C) sont passés de l'hôpital aux soins de ville, ce qui a contenu ce phénomène.

Un effet volume important sur les anciennes molécules

Entre 2007 et 2017, la part des médicaments remboursés à 100 % (concernant les pathologies les plus lourdes) est passée de 9,1 % à 19,6 % du marché pharmaceutique français²²¹. Dans le même temps, la part du chiffre d'affaires remboursable provenant de molécules ayant moins de dix ans est passée de 40 % à 15 %, ce qui montre que, malgré l'importance des molécules innovantes dans la dépense, l'effet volume domine.

2.2.2.4. Les défis liés au financement des médicaments

Adapter la tarification aux spécificités des nouvelles innovations

Cette stabilité passée peut être remise en question pour les années à venir. Comme nous l'avons vu, un nombre croissant d'innovations vont apparaître, les traitements contre le cancer et les maladies orphelines vont notamment se multiplier et de nombreux traitements

²²¹ Les dépenses de santé en 2017, *op. cit.*

ciblés (thérapies géniques ou cellulaires) sont actuellement en développement. Par ailleurs, l'externalisation croissante de la R&D ajoute à la contrainte de financement de la R&D future une forme de pression concernant la rentabilité d'un achat passé. Ces nouvelles thérapies ont aussi des propositions de valeurs différentes, qui peuvent conduire à des défis économiques différents.

- Certaines permettent en effet de guérir d'une maladie en un traitement, là où aucune thérapie n'existait ou qu'il s'agissait de médicaments qui maintenaient le patient en vie au prix d'un traitement durable (s'étalant sur plusieurs années, voire sur toute la vie). Ce type d'innovations peut doublement prétendre à des prix élevés : **de façon évidente à travers les bénéfices sur la santé du patient, mais également du fait des coûts de traitement, des soins médicaux et éventuellement des frais d'hospitalisation évités**. Ces coûts peuvent être évités à court terme puisque, sur une période de temps réduite, l'ensemble des patients déjà malades auparavant peuvent être traités. À ce titre, le Sovaldi® permet par exemple une guérison de l'hépatite C en trois à six mois de traitement, alors que les médicaments antérieurs étaient administrés sur une longue période, pour des résultats peu satisfaisants²²². À long-terme, en cas de maladie épidémique, d'autres coûts peuvent être évités du fait même de la possibilité d'éradiquer totalement la maladie qui, de fait, n'aura plus à être traitée. La question du financement de telles pathologies, dont le coût en cas de paiement immédiat pourra être particulièrement lourd, se pose. Certains acteurs, comme le Leem, proposent un **paiement échelonné dans le temps**²²³.

²²² Moradpour D. et Müllhaupt B., « Hépatite C : traitement actuel », *Revue médicale suisse*, 21 avril 2015, vol. 15, n° 17.

²²³ Leem et Futuribles, *Santé 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé*, 2019, *op. cit.*

- D'autres produits innovants, au contraire, permettent la **survie des patients** concernés à des maladies auxquelles ils n'auraient sinon pas survécu, mais au prix d'une **chronicisation de la maladie et de la thérapie**. S'il est évidemment heureux de pouvoir allonger l'espérance de vie de ces patients, l'impact pour les finances sociales est d'une certaine manière plus lourd que dans le cas de la guérison.
- Certains traitements pourront **concerner plusieurs pathologies**, ou des cas cliniques différents pour une même maladie (multi-indications). L'efficacité du produit n'est alors pas nécessairement la même sur chaque indication et le défi consiste alors à **fixer des prix ou des remises différents** pour chacune d'entre elles. Si une forte différence existe entre les deux prix, il existe alors un risque de manipulation de la facturation, beaucoup plus avantageuse dans un cas que dans l'autre. Vérifier que les traitements sont facturés à la valeur correspondant à la bonne indication est alors complexe, et nécessite des systèmes d'information appropriés, ou un contrôle poussé (et donc coûteux).
- Dans le cas de la **prévention**, le service médical rendu correspond à l'absence d'une pathologie (évitée), et il s'agira donc de **valoriser correctement l'absence de cette maladie, associée à des dépenses de soins évitées**.

Prévention et politique vaccinale : la double nécessité du financement

L'analyse médico-économique d'une politique de prévention ne correspond pas *a priori* aux attentes immédiates d'un payeur (régulation des dépenses de santé avec des bénéfices attendus et des enveloppes fixées à court terme). La vaccination nécessite un double investissement qui implique un retour à long terme sur la santé publique (et les dépenses) : **il s'agit non seulement de financer la prise en charge des vaccins innovants mais aussi de mettre en œuvre de larges campagnes de sensibilisation pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale.** C'est la protection de la population dans son ensemble qui permet de ralentir la transmission de l'épidémie, voire de l'éradiquer.

Depuis deux ans, la politique vaccinale est présentée par les pouvoirs publics comme une priorité. La décision majeure a été **l'extension de la vaccination obligatoire chez les enfants** (onze vaccinations contre trois auparavant). Cet acte fort semble produire des effets bénéfiques sur la couverture vaccinale : plus de 98 %²²⁴ avec le vaccin hexavalent. Il ne règle pourtant pas tous les problèmes.

²²⁴ Site internet du Ministère des Solidarités et de la Santé, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_cis_2019_vdef_pages.pdf

Trois exemples de couvertures pour des vaccinations indiquées en population générale

Vaccination	Dernières données de couverture	Objectif en termes de couverture
Rougeole-oreillons-rubéole	80,1 % (deux doses à 24 mois) ²²⁵	95 % ²²⁶
HPV	21,4 % (trois doses à 16 ans) ²²⁷	60 % ²²⁸
Grippe	50,8 % (65 ans et +) ²²⁹	75 % ²³⁰

Ces faibles couvertures vaccinales laissent prospérer des pathologies et épidémies qui représentent un coût significatif pour le système de santé. À titre d'exemple, le coût pour le système de santé des pathologies liées au Papillomavirus humain (HPV) est de 500 millions d'euros pour le système de santé en France sur trois ans²³¹.

²²⁵ Site internet de Santé Publique France, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>

²²⁶ Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'Europe, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2018/7/increased-coverage-in-who-european-region-leaves-fewer-children-vulnerable-to-vaccine-preventable-diseases2>

²²⁷ Site internet de Santé Publique France, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>

²²⁸ Site internet de l'Institut National du Cancer (INCa), <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

²²⁹ Site internet de Santé Publique France, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>

²³⁰ Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'Europe, <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2017/10/giving-influenza-vaccination-a-boost-among-older-people>

²³¹ Article du journal Plos One accessible en ligne sur : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0202564>

Dans le même temps, selon les dernières données de la DREES disponibles²³², les pouvoirs publics ont investi 131 millions d'euros en 2017 dans des campagnes de vaccination « organisées », portées par les collectivités locales ou l'Assurance maladie (Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires ou FNPEIS). Ces dépenses sont à peu près stables depuis dix ans (126 millions d'euros en 2008). **Les programmes de vaccination représentent 4,3 % des dépenses de prévention individuelle primaire en France** (actions ayant pour objectif d'éviter l'apparition ou l'extension des maladies). **Le vaccin représente quant à lui moins de 2 % des dépenses de médicaments et il représente seulement 0,3 % des dépenses de santé**²³³.

Par ailleurs, les crédits votés au Parlement chaque année, dans le cadre des projets de loi de finances, ne permettent pas d'identifier clairement les budgets dédiés directement à la politique vaccinale en raison de la fragmentation des dispositifs et des multiples acteurs contribuant à la politique vaccinale (État, Assurance maladie, agences, etc.)²³⁴. L'instauration d'un **objectif national de dépenses et d'investissement dans la politique vaccinale** pourrait être une mesure pertinente pour augmenter les couvertures de la population. Cette mesure permettrait (i) un **meilleur pilotage des dépenses** dans les programmes de vaccination et une **meilleure visibilité pour les acteurs** de la politique vaccinale en charge du déploiement des programmes, (ii) un signal politique supplémentaire pour **réaffirmer l'importance de cette politique de prévention**, en parallèle d'un renforcement de ses moyens.

²³² DREES, Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé, coll. « Panoramas de la Drees Santé », 2018., *op. cit.*

²³³ Voir la fiche 35, *Ibid.*

²³⁴ Rapport du Sénat accessible en ligne sur : <http://www.senat.fr/rap/a18-150-6/a18-150-61.pdf>

Des difficultés croissantes à l'hôpital ?

Pour les médicaments pris en charge à l'hôpital et non inclus dans la « liste en sus », le prix est libre et résulte de marchés entre les établissements et les fournisseurs. Pour les hospitalisations complètes ou les hospitalisations de jour seul le forfait global du séjour (GHS) est facturé à l'Assurance maladie, ce qui signifie que l'hôpital doit lui-même s'assurer que ce montant couvre à la fois les soins dispensés et le prix du médicament.

La fonction de la « liste en sus » est de permettre le financement de médicaments innovants particulièrement onéreux, qui ne pourraient être intégrés dans les forfaits hospitaliers car d'usage non généralisé même au sein d'un groupe homogène de malades. Comme nous l'avons vu, les critères d'inscription sur cette liste posent parfois problème, ce qui peut générer des difficultés de financement et des inégalités d'accès aux soins en fonction de l'établissement.

L'exemple de l'antibiothérapie à l'hôpital

La résistance aux antibiotiques par les micro-organismes ou antibiorésistance, pose de plus en plus de questions de santé publique. L'antibiotique est devenu tellement indispensable à notre société qu'il apparaît comme naturel d'en disposer. Les risques de l'antibiorésistance pourraient cependant être dévastateurs, si bien que des pays tels que le Royaume-Uni²³⁵ ont prévu des plans pour prévenir ce phénomène.

²³⁵ Site internet du gouvernement britannique <https://www.gov.uk/government/news/antimicrobial-resistance-uk-launches-5-year-action-plan-and-20-year-vision>, consulté le 22 avril 2019.

Pour les nouveaux antibiotiques développés, une utilisation en dernier recours est privilégiée, afin de préserver leur efficacité. Il s'agit donc d'un **marché de niche**, où les prix sont particulièrement élevés. Ainsi, les hôpitaux n'ayant pas d'importants moyens financiers peuvent renoncer à les utiliser, ce qui est dommageable pour la santé publique.

Par ailleurs, pour les médicaments dont le prix est négocié (en ville par exemple), l'évaluation de l'ASMR comporte un intérêt de santé publique mais il apparaît qu'elle n'a pas toujours été prise en compte à sa juste mesure dans le cas des antibiotiques, d'où des ASMR de niveau V. Les incitations à développer ce type de traitements, pourtant essentiels pour la survie future des populations, seraient donc faibles.

L'institut IQVIA publie régulièrement des projections de dépenses dans le monde à horizon quatre-cinq ans. Son étude de 2019²³⁶ prévoit une dépense en médicaments, pour les cinq plus grands pays d'Europe, de 195 à 225 milliards d'euros pour 2023, contre 178 milliards d'euros en 2018. De façon intéressante, **l'estimation de la croissance de la dépense en France est nettement inférieure à celle des autres pays**, ce qui montre peut-être l'anticipation d'une rigueur forte dans la fixation des prix en France, sur la base des données passées.

2.2.1.5. Quel retour sur investissement pour l'État ?

Si les coûts liés aux médicaments pourront dans l'avenir être source d'inquiétude pour le financeur public, l'existence de ces

²³⁶ IQVIA, *The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023*, 2019.

nouvelles thérapies est une opportunité pour la santé des patients.

Mais sur le plan purement économique et financier, d'éventuels surcoûts liés aux médicaments pourraient avoir des répercussions favorables, à travers :

- les **dépenses de santé évitées** : certains traitements permettent d'éviter le paiement sur une longue durée, d'autres génèrent des gains « organisationnels », en évitant des hospitalisations ou des opérations coûteuses ;
- l'impact **macroéconomique** : retour à l'emploi du patient, augmentation de sa productivité, de sa consommation, recettes fiscales liées, etc. ;
- l'impact **épidémiologique** : les patients guéris ne transmettront plus leur maladie.

Les nouveaux traitements guérissant l'hépatite C en sont un parfait exemple : ils permettent d'éviter le traitement d'une maladie chronicisée, tout en augmentant l'employabilité du patient et sa productivité en neutralisant le risque de contamination.

Aujourd'hui l'étude de l'impact économique de ces traitements, que l'on nomme la médico-économie, occupe certainement une place dans la fixation du prix du médicament, mais celle-ci est assez peu claire et mériterait d'être explicitée.

Il est également possible que, côté recettes, notre système manque de mécanismes qui pourraient permettre de tirer parti des résultats prometteurs de la recherche biomédicale. Il existe en effet un lien étroit entre la R&D au sein de l'industrie pharmaceutique et la

recherche fondamentale ou appliquée effectuée au sein des laboratoires de recherche publics. Une partie de cette recherche a été centrale dans la découverte de molécules devenues par la suite des médicaments innovants. Il pourrait être intéressant pour le financeur public de **capitaliser sur ces découvertes et de nouer des partenariats avec des entités privées afin de favoriser leur exploitation, dans un objectif gagnant-gagnant.**

2.2.3. Y a-t-il un problème de compétitivité internationale ?

2.2.3.1. Compétitivité dans l'attractivité industrielle

Le marché du médicament se caractérise par son organisation particulièrement mondialisée. De grands groupes pharmaceutiques multinationaux concentrent une proportion importante de la commercialisation de médicaments. Étant donné les coûts de recherche et de développement très importants, ce fonctionnement permet une efficacité à travers la mutualisation des efforts de recherche dans le monde. Dans ce contexte, **une forme de compétition entre pays existe afin d'attirer les centres de R&D et les essais cliniques.** Accueillir la R&D et la production pharmaceutique crée une dynamique favorable à travers la création d'emplois, les recettes fiscales et le cercle vertueux que peut engendrer l'installation de toute activité économique.

Les enjeux de l'attractivité de la production pharmaceutique et de la recherche²³⁷

D'après une étude Coe-Rexecode pour le Leem²³⁸, **une augmentation de la production pharmaceutique de 100 euros augmenterait la production totale (incluant l'industrie chimique, les services, etc.) de 294 euros.** Ces activités innovantes sur le plan technologique peuvent également favoriser le dynamisme de l'écosystème des *start-up*, en lien avec les formations scientifiques dispensées dans le pays. De telles activités sont à la fois fortement dépendantes des infrastructures hospitalières et un moteur de la coordination entre recherche et hôpital.

Les activités de production représentent, de même, un vivier d'emplois importants et une présence économique forte sur le territoire, de façon généralement décentralisée. On peut à ce titre citer l'exemple du Doliprane®, dont les centres de production en France sont un atout pour le tissu économique local des villes d'implantation. De la même manière, le débat récent sur le déremboursement de l'homéopathie est aussi très lié à des enjeux industriels, le laboratoire Boiron possédant quatre sites de production en France en Rhône-Alpes, Loir-et-Cher et Seine-et-Marne. Ici, **enjeux économiques et de santé publique sont fortement intriqués dans les arbitrages politiques qui peuvent avoir lieu.**

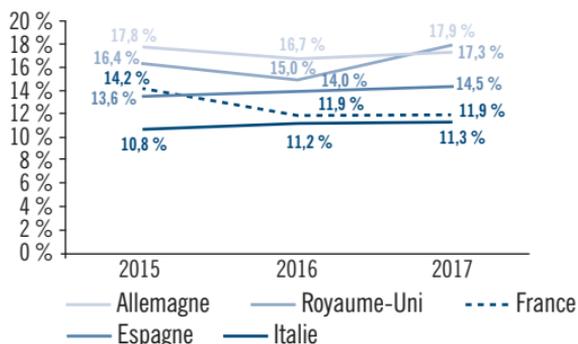
Les données concernant la France dans le domaine de la **recherche** ne sont pas optimistes si l'on considère l'importance historique de

²³⁷ L'industrie pharmaceutique s'est particulièrement penchée sur la question, et nous ferons référence à plusieurs travaux publiés ou commandés par le Leem. Par souci d'objectivité et de comparaison, les pouvoirs publics gagneraient à publier davantage d'études sur la question.

²³⁸ Leem, *Les entreprises du médicament en France - Bilan économique, Édition 2018.*

notre pays dans l'industrie pharmaceutique. Le Leem indique ainsi que la part des essais cliniques effectués en France a diminué entre 2015 et 2017²³⁹, ainsi que leur nombre. **La France est passé de la troisième à la quatrième place européenne** derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne. Les pays de l'Est représentent une concurrence croissante.

Évolution de la participation des cinq pays de référence européens aux essais cliniques industriels



Source : Leem.

Le Leem pointe également la stagnation de la balance commerciale (différence entre les exports et les imports) dans le secteur pharmaceutique²⁴⁰. Concernant la production, l'Italie a dépassé la France, ayant mené une politique appuyée de soutien à l'implantation industrielle.

²³⁹ Leem, *Attractivité de la France pour la recherche clinique*, 2018.

²⁴⁰ Leem, *Les entreprises du médicament en France - Bilan économique* - Édition 2018.

Compétition internationale : le crédit impôt recherche face aux stratégies européennes pour renforcer leur attractivité

Une étude commandée par le Leem auprès du cabinet Roland Berger²⁴¹ montre les stratégies mises en place par différents pays pour renforcer leur attractivité en matière de R&D et de production. Elles sont classées en six catégories :

- les mesures sur la **fiscalité des entreprises**, par exemple la réduction du taux d'impôt sur les sociétés au Royaume-Uni et en France ;
- l'amélioration de l'**accès au marché**, à l'image des procédures de fast-track (mise en place du *Single Technology Appraisal* au Royaume-Uni) ;
- l'allègement de la **réglementation** et de la bureaucratie, comme en Italie pour la législation sur l'emploi ;
- le développement d'une **filière pharmaceutique**, avec de véritables synergies entre les différents acteurs de l'innovation, publics ou privés (en Suisse, lancement du *Switzerland Innovation Park*²⁴²) ;
- les relations entre le **public et le privé** ;

²⁴¹ Roland Berger pour le Leem, « Benchmark européen des mesures d'attractivité de R&D et de production de médicaments à usage humain », 2017.

²⁴² Le *Swiss Innovation Park* « Switzerland Innovation » permet d'accéder facilement aux talents, aux connaissances et à l'expertise. Ils se décrivent comme l'endroit idéal pour les entreprises axées sur la technologie pour créer et développer leur prochain produit. Voir <https://www.switzerland-innovation.com/>.

- le **portage de l'offre**, c'est-à-dire la promotion de l'investissement, l'aide à l'export, le soutien à l'industrie. Plusieurs mesures au Royaume-Uni et en Allemagne vont dans ce sens.

En France, le **crédit impôt recherche (CIR)** est une incitation forte à l'investissement et les **ATU** favorisent l'accès rapide au marché pour les médicaments innovants. Cependant, ils ne semblent pas suffisants pour compenser les faiblesses mises en avant dans l'étude. **La complexité réglementaire, la lourdeur administrative, le manque de lisibilité et de stabilité dans le temps de la réglementation sont autant de barrières à l'investissement.** La fiscalité française sur les entreprises, malgré le CIR, est décrite comme lourde et le coût de l'emploi comme trop élevé. Le droit du travail français, par rapport aux autres pays, est réputé rigide et complexe.

L'étude montre aussi, ce qui a également été observé dans nos auditions, qu'il y a un **manque de coordination entre acteurs publics et privés, voire une forme d'incompréhension, en ce qui concerne l'innovation et les partenariats à mener.** C'est d'autant plus regrettable que la France possède un vivier scientifique et académique de premier ordre, qui pourrait être valorisé à travers ce type de synergies, engendrant un bénéfice pour l'industriel aussi bien que pour l'État.

Accroître le potentiel d'innovation sur notre territoire

Comme nous l'avons vu, une partie de la recherche pharmaceutique est dorénavant externalisée. Il convient de tirer parti du potentiel que possède notre territoire en matière de recherche (publique et privée) et de *start-up* en santé, en levant les blocages empêchant le développement du secteur sur notre territoire. Le rapport de mars

2018 de l'Institut Montaigne sur l'innovation en santé²⁴³ insistait sur quatre leviers permettant de rendre la filière française plus attractive.

- Le **capital humain** : adapter les formation en les rendant pluriprofessionnelles et en phase avec les innovations de demain, dans les biotechnologies et les données de santé notamment, rendre la recherche publique plus attractive et améliorer les passerelles professionnelles avec le privé.
- La **création d'un écosystème plus cohérent** : faciliter les rencontres entre les acteurs de l'innovation et les partenariats.
- Les **financements** : permettre aux entreprises d'atteindre une taille critique en améliorant les conditions de financement à un stade avancé en incitant à la création de fonds français late stage et à l'implantation de fonds internationaux, et adapter le financement de l'hôpital pour en faire un véritable relais de l'innovation.
- La nécessité d'adapter la **réglementation**.

Le prix des médicaments, un levier d'attractivité économique ?

Il est par ailleurs nécessaire d'explorer les liens entre dépense de médicaments et activité industrielle. Deux conceptions s'affrontent ici : celle de la distinction nette entre l'État payeur et la puissance publique souhaitant développer l'activité économique, et l'approche selon laquelle le levier de la dépense peut être activé pour inciter les industriels à s'installer sur le territoire, si cela est *in fine* rentable économiquement.

²⁴³ Institut Montaigne, *Innovation en santé : soignons nos talents*, 2018.

Le prix du médicament peut-il être utilisé comme outil d'attractivité ?

Il faudrait, pour répondre à cette question, étudier précisément les comportements de localisation des activités de R&D et production des entreprises, en fonction des paramètres que sont la fiscalité, la politique de l'emploi, la politique tarifaire, les contraintes réglementaires, etc. Si une telle étude est délicate, les éléments suivants permettent d'éclairer le débat.

- Le **marché français représente 3,7 % du marché mondial du médicament en 2017**, ce qui est relativement modeste, mais le prix facial pratiqué en France est utilisé dans de nombreux pays à travers des référentiels de prix internationaux. Une augmentation du prix facial en France peut démultiplier les effets pour le laboratoire. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant d'étudier le bilan coût-bénéfice pour les finances publiques que pourrait avoir un assouplissement tarifaire ciblé, en échange d'une installation sur le territoire.
- Une étude commandée par la Commission européenne²⁴⁴ montre que de façon générale (innovation non restreinte au secteur pharmaceutique), les **principaux déterminants pour l'installation de la R&D sont le vivier de talents dans lequel puiser, l'excellence de la recherche et du monde académique et les infrastructures technologiques. Pour la production, le coût de la main d'œuvre et la proximité du marché sont prépondérants**. Les incitations mises en place par l'État sont secondaires, servant à départager des pays similaires sur les autres plans. La localisation de la R&D et de la production au même endroit est davantage favorisée dans le cas de technologies complexes, les médicaments biologiques

²⁴⁴ Idea Consult pour la Commission Européenne, *Study on the relationship between the localisation of production, R&D and innovation activities*, 2014.

pouvant vraisemblablement rentrer dans cette catégorie.

- La politique soutenue de réduction des dépenses et de maîtrise des prix des médicaments en **Italie** ne semble pas freiner l'accueil d'activités de production.

Il est donc **difficile de dégager une règle économique claire qui permettrait de relier directement le « prix du médicament » et l'attractivité industrielle**. En outre, à rapprocher trop fortement les questions de régulation du médicament à des questions d'attractivité économique, le risque serait de conduire à des arbitrages politiques qui placeraient les enjeux de santé publique au second plan par rapport aux enjeux économiques. De ce point de vue, **il paraît plus sage que les considérations de santé publique soient premières, les enjeux d'attractivité (réels et stratégiques pour le pays) devant être appréhendés prioritairement par d'autres leviers incitatifs**. Cependant, étant donné que la France est un pays de référence pour fixer les prix dans de nombreux pays, on ne peut pas nier que le « **signal prix** » véhicule un message important pour les multinationales pharmaceutiques en tant qu'il est considéré comme un **indice de la volonté de la France d'accueillir l'innovation**.

2.2.3.2. Les enjeux de la compétitivité industrielle pour l'accès aux soins

La compétitivité de la France joue aussi sur **l'accès aux soins pour les patients**, de plusieurs manières. En premier lieu, la **présence d'essais cliniques sur le territoire** favorise l'accès aux thérapies. Le rapport du Sénat sur l'accès précoce²⁴⁵ indique la place que doivent

²⁴⁵ Mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales du Sénat, *Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé*, op. cit.

avoir les essais cliniques de phase I et II : « *des essais de phase précoce peuvent permettre d'accélérer la mise à disposition de nouvelles stratégies thérapeutiques* ». La recherche et le soin sont alors unifiés dans une même démarche, même s'il est toujours crucial de s'assurer de la sécurité de ce type d'essais. **Le nombre d'essais cliniques précoces est croissant dans le monde, mais le Sénat observe un décrochage de l'Europe.** Pour la seule période 2007-2010, le nombre de demandes d'autorisation relatives à des essais cliniques réalisés dans l'Union européenne est ainsi passé de 5 028 à 4 400. La **complexité réglementaire et les délais d'autorisation d'accès** peuvent être mis en cause. En France, selon le Leem, la part des phases I est ainsi de 19 % en 2017 contre 45 % dans le monde. Le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, voté en 2014²⁴⁶, va dans le bon sens, mais ses effets restent à observer.

Comme nous l'avons vu, la **compétitivité tarifaire** est par ailleurs un signal qui peut avoir des conséquences sur la volonté de l'industriel d'installer des essais cliniques en France, et donc sur l'accès aux soins, l'affaire Vertex²⁴⁷ en est un exemple frappant.

De façon générale, la place de la France au sein des référentiels de prix l'expose à de fortes contraintes. Un prix trop bien négocié par le CEPS pourrait engendrer pour le laboratoire plus de manque à gagner que la seule réduction de son chiffre d'affaires en France, à travers **l'effet de diffusion sur les autres pays**. Si cet effet est trop

²⁴⁶ Règlement UE n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE.

²⁴⁷ Cette *biotech* a décidé de ne pas réaliser les essais en France pour son prochain médicament en raison d'un prix proposé par le CEPS pour son précédent traitement jugé trop faible (1 800 euros contre 13 000 euros demandés par l'entreprise). Voir *Mucoviscidose : bras de fer sur les prix des traitements*, Les Echos février 2018.

important, cela pourrait même le dissuader de commercialiser le produit sur notre territoire. L'équation est donc difficile pour le CEPS, et là encore il s'agit d'une priorisation des médicaments sous contrainte : **l'enveloppe budgétaire étant limitée, il s'agit de valoriser suffisamment les médicaments nécessaires pour permettre leur accès aux patients**, mais chaque nouvelle entrée de médicament expose à un potentiel sacrifice sur un autre produit jugé moins important.

2.2.3.3. L'industrie pharmaceutique européenne face au monde

Une forme de compétition existe donc au sein des pays européens quant à l'implantation de la R&D ou des activités de production, qui peut passer par des incitations fiscales, un meilleur accompagnement des entreprises, des processus de *fast-track*, etc. Le marché mondial, dont les États-Unis représentent 45 %, s'organise de plus en plus autour de la Chine, qui attire des investissements en R&D et constitue une concurrence de plus en plus forte à la domination américaine.

Pour continuer à exister entre ces deux puissances, l'Europe devra probablement unifier ses forces et harmoniser ses politiques. Afin d'attirer l'industrie sur le territoire européen, mutualiser certaines procédures administratives et poursuivre l'harmonisation à l'échelle européenne pourrait apporter de la lisibilité et une stabilité que les industriels placent au cœur de leurs critères d'implantation.

L'union des politiques européennes pourrait également constituer un rempart face à la menace des États-Unis de ne plus « payer pour le reste du monde », comme Donald Trump a pu l'affirmer à de nombreuses reprises. Une telle menace est cependant à relativiser car ce sujet apparaît depuis plusieurs décennies dans le débat public sans que la situation ne change réellement. **Les États-Unis sont en**

effet les premiers payeurs, mais également les premiers gagnants de l'industrie pharmaceutique, six des plus grands groupes dans le monde étant américains²⁴⁸.

Bilan et perspectives

Il semblerait que nous soyons au début d'une ère de développement particulièrement féconde, avec l'apparition de médicaments plus ciblés (et donc s'adressant à des plus petites populations cibles), souvent administré à l'hôpital et pouvant parfois guérir des maladies auparavant incurables ou qui nécessitaient des traitements à vie.

Les avancées de la génétique et l'utilisation de biomarqueurs ont joué un rôle majeur dans l'apparition de ces traitements de précision, dont les premières phases de recherche et développement sont de plus en plus externalisées, dans des *start-up* spécialisées dans les biotechnologies. Si cela ouvre des perspectives de traitement inespérées pour les patients, cela annonce aussi des défis économiques importants pour les pouvoirs publics. Les prix de ces thérapies pourraient poursuivre leur dynamique haussière, leur évaluation pourrait devenir plus complexe et les arbitrages budgétaires de plus en plus difficiles à effectuer. **Faute de mécanismes adaptés à ces changements de paradigme, notre système de santé pourrait être confronté à de nombreuses limites et, plus globalement, l'attractivité de notre pays en termes de recherche et de production pourrait diminuer.**

²⁴⁸ Leem, *Les entreprises du médicament en France - Bilan économique - Édition 2018*, op. cit.

La dernière partie de ce rapport émet des propositions afin d'adapter le système de santé français aux nouveaux enjeux liés à ces traitements, pour en garantir l'accès à tous les patients et tirer partie de l'opportunité économique qu'ils représentent.

LES LEVIERS D' ACTIONS

3.1. Les mesures à prendre rapidement pour accélérer l'accès à l'innovation pour les patients

Proposition 1

Mettre en œuvre la réforme de l'évaluation des médicaments afin de mieux valoriser l'innovation et adapter plus rapidement les stratégies thérapeutiques en fonction des nouvelles données.

1a. Adapter les critères d'évaluation afin qu'ils correspondent mieux aux innovations d'aujourd'hui.

Les critères d'évaluation de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé sont hérités d'aménagements successifs de dispositifs mis en place à la fin des années 1940 afin de réguler le marché du médicament. Aujourd'hui, le double système d'évaluation SMR / ASMR, ainsi que le caractère vague de l'Intérêt de Santé Publique (ISP) et de son utilisation **rendent complexe la lecture des avis et la prévisibilité des mécanismes de remboursement.**

Afin d'apporter plus de visibilité et de prévisibilité aux acteurs, une réflexion a été engagée par les pouvoirs publics : **la mise en place d'un critère d'évaluation unique, la VTR (Valeur Thérapeutique Relative).** Préconisée par Dominique Polton dans son rapport de 2015²⁴⁹ et socle de la *Mesure phare n° 15* du dernier Conseil Stratégique des Industries de Santé²⁵⁰, la VTR reviendrait à fusionner

²⁴⁹ Polton D., *Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments*, 2015.

²⁵⁰ Hôtel Matignon, « Notre ambition pour les industries de santé - 8^e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) », 10 juillet 2018.

le SMR et l'ASMR. Cette réforme, si elle a lieu, pourrait être l'occasion de rationaliser les indicateurs utilisés dans l'évaluation.

Au-delà de leur simplification, il faudra veiller à ce que **les indicateurs choisis valorisent mieux certaines caractéristiques de l'innovation thérapeutique, telles que l'impact sur la qualité de vie des patients et l'impact organisationnel**²⁵¹.

Les indicateurs de mesure de l'efficacité privilégiés par les autorités pourraient par ailleurs être explicités et déclinés en fonction du secteur thérapeutique. Ainsi, l'industriel saurait précisément, en amont du dossier déposé et même des essais cliniques, sur quels critères et dans quel ordre d'importance l'efficacité du médicament serait jugée : taux de survie globale ou taux de survie sans progression, réduction de la mortalité, hospitalisations évitées, etc.

1 b. Favoriser une réévaluation *ad hoc* et par classe thérapeutique afin d'actualiser les stratégies thérapeutiques.

La réévaluation quinquennale des médicaments déjà inscrits par la HAS, à but de réinscription, engendre une charge administrative importante, mais elle n'intervient pas forcément de manière cohérente avec le rythme d'arrivée des innovations et donc de l'adaptation des stratégies thérapeutiques. Elle n'a pas non plus de rôle de hiérarchisation des médicaments les uns par rapport aux autres.

²⁵¹ Dans l'esprit de la nouvelle « doctrine » de la Commission de la Transparence publiée en Septembre 2018. Voir : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments et https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf

L'évaluation de la HAS doit tendre vers une adaptation plus fréquente des stratégies thérapeutiques en fonction de l'arrivée des innovations et des données de vie réelle. Cela pourrait passer par une **réévaluation *ad hoc* par classe thérapeutique**, c'est-à-dire pour un ensemble de médicaments visant à traiter la même pathologie. La réévaluation d'une classe thérapeutique, plutôt que d'intervenir à une fréquence définie arbitrairement (à l'instar de la réévaluation quinquennale actuelle) devrait dépendre de la publication de nouvelles études scientifiques, de l'actualisation des recommandations des sociétés savantes internationales ou de l'arrivée de nouvelles innovations thérapeutiques. La HAS pourrait s'autosaisir de ces réévaluations de classes thérapeutiques ou bien être **saisie par des sociétés savantes, des associations de patients, l'Assurance maladie ou d'autres administrations du ministère de la Santé**.

Une meilleure actualisation des évaluations par classe thérapeutique permettrait aussi de **favoriser les traitements aux bénéfices thérapeutiques comparables mais avec un impact plus important sur la qualité de vie des patients et l'efficacité globale du système**, générant ainsi de nouvelles économies.

1c. Pour les innovations pour lesquelles la Haute Autorité de Santé juge le niveau de preuve insuffisant mais dont les premiers résultats sont prometteurs, inscrire dans les avis de la Commission de la Transparence une recommandation sur les conditions de prise en charge afin d'orienter le CEPS vers des contrats de performance fondés sur des critères médicaux prédéfinis (étude en vie réelle).

Lors de l'évaluation initiale par la HAS, **des médicaments prometteurs peuvent être difficiles à évaluer car il existe trop d'incertitudes**

sur leur efficacité à long terme. La HAS pourrait prendre l'initiative, lors de son évaluation, **d'indiquer que les données actuelles rendent judicieuse l'élaboration d'un contrat de performance indexé sur l'efficacité ultérieure du médicament.**

Certains critères comme la survie globale²⁵² montrent aujourd'hui leurs limites par manque de recul temporel, tandis que le critère de survie sans progression ne permet pas de prédire la survie globale. En oncologie notamment, les données de survie de certaines chimiothérapies n'excèdent pas quelques mois, ce qui est facilement mesurable dans le cadre d'un essai clinique encadré dans le temps. Aujourd'hui, certaines innovations montrent des données de survie au-delà d'un an, voire sur plusieurs années, c'est-à-dire que **les patients survivent au-delà des bornes temporelles de l'essai clinique.** Lorsque plus de la moitié des patients de l'essai clinique sont encore en vie à la fin de l'étude, il n'est pas possible de calculer de médiane de survie à l'instant T. Face à de tels résultats, l'éthique commande de donner accès à ce médicament aux patients éligibles sans attendre de pouvoir vérifier les données de survie globale sur le long terme, ces données pourraient alors être confirmées (ou invalidées) en vie réelle. Il en est de même pour les stades avancés de certains cancers où la survie sans progression, quand elle est atteinte dans le cadre des essais, autorise le recours à des lignes de traitement additionnelles et ne permet pas d'interpréter la survie globale.

Une **réévaluation à partir de données de vie réelle** permettrait alors de combiner une évaluation immédiate et un prix cohérent, avec l'efficacité réellement démontrée par le médicament. Cela passerait par l'usage de

²⁵² Le taux de survie globale (*overall survival rate*) mesure, une certaine durée après le traitement, le taux de patients encore en vie.

contrats de performance, c'est-à-dire la fixation d'un prix conditionnel à cette évaluation ultérieure en vie réelle (cf. proposition 8).

Proposition 2

Mettre en place une procédure « d'évaluation prioritaire » à partir de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les produits ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La France reste en queue de peloton des délais d'accès européens.

Les délais d'évaluation par la HAS et de négociation avec le CEPS sont parfois très élevés, notamment pour les produits sous ATU et post-ATU. En outre, l'ATU et le dispositif post-ATU ne règlent pas totalement la problématique de l'accès, étant donnés les critères d'éligibilité des patients souvent plus stricts que le périmètre de l'AMM et les seuils d'indemnité ou de chiffre d'affaires par médicament qui limitent l'accès à certains produits particulièrement onéreux.

Pour pallier ce problème, en s'inspirant du label *breakthrough therapy* aux États-Unis, la France pourrait **mettre en place une procédure « d'évaluation prioritaire » pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATU** (médicaments destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares, sans autre traitement satisfaisant sur le marché, avec un rapport bénéfice/risque présumé favorable). Dès l'AMM, ces médicaments seraient alors évalués de manière prioritaire par la HAS qui aurait un délai maximum de trois mois pour publier son avis. **Les données relatives au traitement des patients en ATU devraient également être prises en compte dans le dossier d'évaluation par la HAS.** En cas d'évaluation positive par la HAS (ASMR ou VTR élevée), l'évaluation de ce traitement prioritaire s'effectuerait de la même manière au sein du CEPS avec pour objectif de permettre un accès dans un délai global inférieur à 180 jours (six

mois) pour ces médicaments innovants.

Pour les médicaments qui démontrent effectivement leur valeur ajoutée, cela permettrait **d'assurer une cohérence dans la priorisation du dossier du début à la fin de la procédure d'enregistrement.**

Proposition 3

Réformer les critères d'inscription sur la liste en sus et adapter plus régulièrement les tarifs des groupes homogènes de séjour (GHS).

La dernière réforme des critères d'inscription sur la « liste en sus » (mars 2016) a conduit, en raison d'obstacles financiers, à des problèmes d'accès à certaines innovations thérapeutiques pour des pathologies qui ne bénéficient pas d'alternative thérapeutique satisfaisante. Cela est source d'inégalités d'accès selon le lieu de traitement : certains patients ont la chance d'être traités dans des hôpitaux qui ont les moyens de prendre en charge l'innovation sur leurs fonds propres et d'autres dépendent totalement de la liste en sus. **L'objectif premier de la liste en sus doit être de permettre le meilleur accès à l'innovation thérapeutique et dans les mêmes conditions sur l'ensemble du territoire.** L'emploi du niveau d'ASMR comme condition d'inscription à la liste en sus détourne ce pourquoi ont été définis initialement ces critères et est régulièrement dénoncé par les patients, les professionnels de santé, les laboratoires et certaines autorités de santé²⁵³.

²⁵³ Mise à jour : un arrêté du 28 août 2019 (JORF n°0203 du 1 septembre 2019, texte n°18) précise les modalités d'une expérimentation « article 51 » concernant la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital. Pour les établissements de santé qui souhaiteraient y participer, cette expérimentation comporterait un volet sur la collecte de données d'utilisation de ces médicaments et un volet sur les modalités de financement et les critères d'admission sur la liste en sus. En particulier, il n'y aurait plus de référence au niveau d'ASMR. Cette expérimentation est rendue possible pour une durée de trois ans.

La liste en sus a été créée pour accueillir les produits dont l'utilisation est non systématique et dont le coût est trop important pour être intégrés dans les GHS (groupes homogènes de séjours, qui sont des tarifs forfaitaires associés à un groupe homogène de malades). **Il est donc nécessaire de revenir à la logique initiale et déconnecter les critères d'inscription sur la liste en sus des critères d'ASMR (ou future VTR).** Un médicament dont l'évaluation par la Haute Autorité de Santé conclut à la nécessité d'une prise en charge par la solidarité nationale doit automatiquement être inscrit sur la liste en sus si le coût de ce produit n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés (coût supérieur de 30 % au montant du forfait et variabilité dans l'utilisation).

Il conviendrait en contrepartie d'assumer une **gestion plus dynamique de la liste en sus** en radiant les traitements plus anciens et en ajustant de manière plus flexible les tarifs (GHS) quand un produit quitte la liste en sus afin que le GHS intègre son coût. En effet, si la liste en sus doit être maîtrisée, **les GHS doivent aussi davantage prendre en compte l'évolution des stratégies thérapeutiques et être en mesure d'accueillir l'innovation à moyen-terme.**

Proposition 4

Faire de l'attractivité de la France en matière de recherche clinique et de production biopharmaceutique une priorité économique.

Le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) de 2018 a fortement insisté sur les **enjeux d'attractivité de la France en matière de recherche clinique et de production biopharmaceutique.** Il est urgent d'accélérer les efforts en la matière, autour de deux axes.

- **Renforcer l'attractivité de la recherche clinique en France,** afin

de permettre aux patients d'accéder aux dernières avancées cliniques et de développer la recherche, tout en ayant un effet économique vertueux pour les hôpitaux et l'État :

- en **réduisant les délais d'autorisation** des essais, au travers de la poursuite de la réorganisation du dispositif d'autorisation de l'ANSM et l'amélioration des conditions d'exercice des Comités de protection des personnes, qui sont chargés d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine ;
- en **fluidifiant les liens entre acteurs publics (CHU, instituts de recherche, universités) et privés (industrie pharmaceutique)** afin d'avoir un écosystème facilitant l'implantation d'essais cliniques en France ainsi que la collaboration scientifique ;
- en **développant les passerelles professionnelles entre le monde universitaire et les entreprises privées**, les annonces récentes du gouvernement allant dans le bon sens²⁵⁴.
- **Encourager le développement de centres de production pharmaceutique d'avenir notamment pour les produits de biotechnologie et de thérapie génique**, pour que le tissu industriel français anticipe la production pharmaceutique de demain et que ses infrastructures ne deviennent pas obsolètes. La présence de ces centres sur le sol français permettra également de limiter les risques dus aux pénuries de médicaments. Par ailleurs, **la digitalisation et la collecte de données** sont au centre des processus de modernisation des usines,

²⁵⁴ Vers une loi de programmation pluriannuelle de la Recherche, dossier de presse du gouvernement, 1^{er} février 2019.

et **la formation professionnelle** doit pouvoir s'adapter à ces changements afin de rendre le tissu industriel français de plus en plus attractif.

3.2. Les réformes à mettre en œuvre à moyen-terme pour fluidifier le dialogue entre les acteurs de l'innovation, développer de nouveaux mécanismes de financement et renforcer l'attractivité du secteur

Proposition 5

Améliorer le fonctionnement de la Haute Autorité de Santé afin de réduire les délais administratifs de traitement des dossiers, renforcer l'expertise médico-scientifique (Commission de Transparence) et développer ses compétences en matière de médico-économie (Commission Évaluation Économique et de Santé Publique).

215

5a. Mieux valoriser le rôle des experts de la Commission de la Transparence (CT) pour professionnaliser leur mandat et dépasser la défiance vis-à-vis des liens d'intérêt.

La question de l'expertise au sein de la HAS avait déjà été soulevée dans le précédent rapport de l'Institut Montaigne « *Innovation en santé : soignons nos talents*²⁵⁵ ». Le rapport rappelait que **les liens d'intérêts avec des acteurs publics et privés sont inhérents au développement des innovations**. Cela rend difficile d'identifier de véritables experts dépourvus de tels liens, à la fois avant et après le passage au sein de la Commission de la Transparence de la HAS. Or, l'innovation est difficile à évaluer car elle implique des bouleversements

²⁵⁵ Institut Montaigne, *Innovation en santé : soignons nos talents*, 2018.

majeurs dans la connaissance scientifique, l'appréhension des pathologies et leur prise en charge. Le rapport appelait donc à une « décrispation » des positions et à **faire primer la transparence sur la prohibition**.

Dans la continuité, notre rapport souhaite insister sur la nécessité de **professionnaliser et mieux valoriser les experts de la HAS**, en créant de véritables postes (à temps partiel), qui pourraient être exercés notamment en parallèle d'une activité de praticien clinique. L'activité de recherche de l'expert pourrait être exercée à la HAS. Cela permettrait de prévenir les conflits d'intérêts **sans écarter de manière dogmatique tout expert avec un lien d'intérêt**. Différentes dispositions pourraient accompagner cette mesure :

- transformer cette expérience d'expert à la HAS en **tremplin pour les carrières hospitalo-universitaires** en faisant une expertise reconnue au niveau académique, afin d'attirer les meilleurs talents. À ce titre, un accès facilité à des bases de données pourraient simplifier leur activité de recherche ;
- rendre plus flexible l'avancement de ces experts au sein de leur profession, en accordant la possibilité d'un **changement de classe** plus rapide après un poste à la Commission de la Transparence ;
- créer des **incitations financières** en rémunérant l'organisme d'origine de l'expert pour renforcer l'attractivité du poste ainsi que son organisme d'accueil ultérieur pour renforcer celle de l'expert ;
- limiter dans le temps (trois ans) **le mandat d'expert de la HAS** afin de favoriser le renouvellement des personnels ;

- garantir le même **niveau de revenus** que dans l'activité précédente lorsqu'elle s'exerce en milieu hospitalier et/ou universitaire ;
- communiquer auprès des **étudiants en médecine et en pharmacie** sur l'importance des missions de la HAS, afin que cette institution bénéficie d'un prestige en cohérence avec ses responsabilités.

Avec des professionnels expérimentés rémunérés, sans autre activité de recherche pendant ces trois années, la HAS bénéficierait d'un **haut niveau d'expertise tout en se protégeant des conflits d'intérêt**. Cela fait aussi écho au CSIS où a été annoncé un « *renforcement de l'attractivité de l'expertise et sa place dans les instances d'évaluation, notamment en valorisant l'expertise dans les carrières universitaires, et plus largement professionnelles* »²⁵⁶.

5b. Redéfinir et élargir les missions de la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) pour lui donner un rôle moteur dans l'évaluation médico-économique des innovations en santé et faire des études d'impact budgétaire un véritable outil de pilotage de la dépense.

Si la France a comblé son retard par rapport à ses homologues européens en matière de médico-économie, le travail fourni par la CEESP reste aujourd'hui encore relativement confidentiel et, en matière d'efficacité et d'impact budgétaire, se cantonne essentiellement à émettre des réserves plus ou moins sévères sur les modèles méthodologiques proposés par les laboratoires pharmaceutiques.

²⁵⁶ Hôtel Matignon, « Notre ambition pour les industries de santé - 8^e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) ».

Le développement de l'innovation médicamenteuse peut avoir un impact sur l'organisation des soins et des ressources humaines mobilisées pour traiter le patient. Certains médicaments peuvent par exemple permettre au patient de rester à domicile au lieu d'être hospitalisé ou de revenir à la vie active, avec toutes les conséquences vertueuses que cela peut avoir y compris sur le plan économique.

La plupart des acteurs s'accordent donc sur l'intérêt de **développer la pratique des études d'impact budgétaire** et la nécessité **d'élaborer une méthodologie commune à l'ensemble des médicaments**, quel que soit l'industriel. Cela permettrait de mettre en évidence les coûts mais aussi les économies potentiellement induites par l'innovation pharmaceutique sur les différents acteurs du système et de façon macroéconomique, en incluant les différents postes de dépenses. Les éventuelles économies pourraient alors – pour tout ou partie – être redéployées au bénéfice du financement du médicament et du système de santé en général. Il conviendra à ce titre de réfléchir aux **questions d'organisation des soins et à l'impact de ces nouvelles thérapies sur la manière dont les professionnels prennent en charge le patient**.

Dans cette optique, **renforcer les responsabilités de la CEESP** doit être une priorité. Cette instance pourrait ainsi être en charge :

- de conduire et d'évaluer elle-même, ou à défaut sous-traiter à des équipes universitaires, la **mesure de l'impact budgétaire a priori de l'ensemble des nouveaux médicaments** (et non plus seulement les plus onéreux), afin de mieux éclairer le payeur, le négociateur et les citoyens – à la manière du *National Institute for Health and Care Excellence* au Royaume-Uni. La CEESP pourrait définir un **cadre méthodologique** commun et **s'appuyer sur des équipes universitaires** pour réaliser ces études ;

- de faire le **bilan *a posteriori* en « vie réelle » à un, deux et trois ans de cet impact budgétaire**, à la manière de l'évaluation des politiques publiques ;
- d'accompagner les **décideurs politiques pour définir des « valeurs de référence »** en matière d'efficacité et d'impact budgétaire des innovations thérapeutiques, comme la CEESP l'appelle elle-même de ses vœux dans son rapport d'activité 2017²⁵⁷. De telles valeurs sont nécessaires pour **faire de l'étude médico-économique un outil de pilotage budgétaire**, en veillant toutefois à en garder une utilisation socialement acceptable (il ne s'agit pas ici de définir le « prix » d'une vie humaine).

Étant donné ces nouvelles prérogatives, il serait alors nécessaire de **renforcer les ressources budgétaires et humaines** de la CEESP afin de lui donner les moyens de mener ses propres investigations. Pour ce faire, un groupe de travail réunissant économistes de la santé, professionnels de santé, représentants de la CEESP et industriels pourrait être mis en place dans le but d'élaborer une méthodologie solide, cohérente et sur laquelle l'ensemble des acteurs s'accorde.

5c. Augmenter les ressources et les moyens de la HAS qui joue un rôle de plus en plus déterminant dans la régulation des innovations thérapeutiques.

Étant donné le renforcement du rôle de la CT, l'extension des prérogatives de la CEESP et la nécessité d'accélérer le traitement des dossiers, il sera sans doute nécessaire que des **moyens financiers**

²⁵⁷ Haute Autorité de Santé, Commission Évaluation Économique et de Santé Publique, *Rapport d'activité 2017*.

supplémentaires soient accordés à la HAS. Deux sources de financement peuvent être envisagées :

- (i) l'augmentation des dotations de la HAS au niveau du budget de l'État, liées par exemple aux économies générées par l'innovation médicamenteuse.
- (ii) l'augmentation des frais de dépôt de dossier pour les laboratoires pharmaceutiques.

Proposition 6

Assurer un pilotage pluriannuel de l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie et permettre la fongibilité des enveloppes.

Le pilotage stratégique de l'ONDAM ne tient pas suffisamment compte des enjeux de long terme (anticipation des innovations à venir, retour sur investissement) et reste structuré selon une logique de sous-enveloppes fermées. L'ONDAM est constitué de sept sous-objectifs, et la construction annuelle du tendancier de dépenses sur lequel est fondée toute la politique budgétaire est réalisée par sous-enveloppes, sans qu'il y ait d'harmonisation méthodologique entre les différentes administrations²⁵⁸. Les mesures d'économies sont ensuite pilotées secteur par secteur.

Il paraît aujourd'hui nécessaire d'opérer une consolidation d'ensemble. Comme le suggère le récent rapport Aubert sur la réforme des modes

²⁵⁸ Lidsky V., Thiard E., et Giorgi D., « Propositions pour la maîtrise de l'ONDAM 2013 - 2017 », 2012.

de financement de notre système de santé²⁵⁹, il conviendrait de faire évoluer le pilotage de l'ONDAM selon deux axes :

- la **fixation d'objectifs pluriannuels** afin d'apporter plus de visibilité aux acteurs et donner plus de flexibilité qu'une gestion annuelle des objectifs budgétaires ;
- la **fongibilité et/ou la redéfinition du périmètre** de la plupart des sous-objectifs de l'ONDAM. Cela permettrait de tenir compte de l'impact organisationnel induit par certaines innovations thérapeutiques dans d'autres enveloppes (gains d'efficience, soins complémentaires associés à des traitements innovants, etc.).

Seule la mise en œuvre d'une stratégie pluriannuelle permettra une réforme cohérente du système de soins et apportera la visibilité nécessaire à l'ensemble des acteurs pour se transformer. Sur le modèle de la « loi de programmation pluriannuelle de la recherche publique »²⁶⁰, il pourrait être envisagé **une loi de programmation pluriannuelle de financement de la Sécurité sociale** qui servirait de cadre aux LFSS adoptées chaque année. Cette loi pluriannuelle pourrait ainsi :

- fixer une trajectoire partagée d'évolution des dépenses de santé (co-construite avec les acteurs publics et privés du système) ;

²⁵⁹ *Task Force* « Réforme du Financement du système de santé » et Aubert J.-M., *Réformes des modes de financement et de régulation - Vers un modèle de paiement combiné*, 2019.

²⁶⁰ Le Premier ministre, accompagné de Frédérique Vidal ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, a ouvert le 1^{er} février 2019 les cérémonies du 80^e anniversaire du C.N.R.S. A cette occasion, il a présenté l'ambition du Gouvernement en matière de recherche pour les années à venir et a annoncé la mise en place de groupes de travail afin qu'une loi de programmation pluriannuelle de la recherche soit présentée au Parlement au début 2020 pour une entrée en application début 2021.

- définir un plancher minimal de croissance pour les acteurs innovants²⁶¹ ;
- identifier les besoins et priorités de santé, les dépenses que la collectivité est prête à y consacrer et les montants d'économies prévisionnels permettant de respecter les objectifs de progression de l'ONDAM.

Proposition 7

Développer l'usage de nouveaux modèles de financement en s'appuyant sur des registres de vie réelle.

Les fondations de notre modèle de régulation et de financement des médicaments innovants ont été posées à une époque où l'essentiel de l'innovation thérapeutique se trouvait en ville et s'adressait à des populations cibles très larges : l'ère des médicaments *blockbusters*, générant un chiffre d'affaires important sur un marché très large.

Aujourd'hui, **nous assistons à un changement de paradigme de l'innovation, avec des innovations qui sont prises en charge de plus en plus souvent à l'hôpital et interviennent sur de plus petites populations cibles.** Un nombre croissant de médicaments destinés à un nombre réduit de patients arrive donc sur le marché et un prix élevé est désormais nécessaire pour assurer à l'industriel un retour sur investissement. Les nouveaux modèles de développement de ces médicaments innovants sont susceptibles de poser des problèmes de

²⁶¹ Pour donner de la visibilité aux acteurs, le CSIS 2018 avait alors annoncé un plancher minimal de croissance annuelle de 3 % pour les médicaments innovants et 0,5 % du chiffre d'affaire, correspondant à 1 % des dépenses remboursées, pour l'ensemble des médicaments sur trois ans.

financement. Il est donc urgent d'expérimenter des modèles de financement innovants et en particulier :

- la **définition de prix par indication** : dans le cas d'innovations multi-indications où un même médicament peut traiter plusieurs formes de pathologies, la logique du « *value based pricing* » conduit à fixer des prix distincts en fonction de l'efficacité dans chaque indication. Si cette solution paraît séduisante, elle se heurte à des difficultés pratiques et conceptuelles. Il est en effet aujourd'hui difficile de suivre l'utilisation qui sera faite d'un produit dans une indication précise. Les données de vie réelle pourraient à l'avenir fournir des renseignements sur le suivi de chaque patient (notamment la pathologie associée à l'achat du traitement) et guider la facturation. Par ailleurs, il est difficile d'imaginer qu'un produit à 4 ou 5 indications puisse avoir 4 à 5 prix différents. En outre, il faudrait que les établissements de santé sous tension financière acceptent de payer cher des produits qu'ils peuvent obtenir à moindre coût pour une autre indication. Au-delà de la mise en place de sanctions financières en cas de détournements du dispositif, ce dernier suppose que les établissements adhèrent à ce principe de prix différenciés, ce qui ne va pas de soi.
- le développement **du paiement à la performance**, c'est-à-dire la fixation d'un **prix conditionnel qui serait fonction des résultats postérieurs à la mise sur le marché**, semble être un bon moyen de gérer les risques inhérents à la commercialisation précoce de médicaments. Si ce système existe déjà, il est peu utilisé aujourd'hui et les règles ne sont pas toujours claires. Il serait alors particulièrement opportun d'utiliser les données de vie réelle pour mesurer la performance du produit. Le laboratoire pourrait être chargé de la constitution de ces bases de données et rémunérer les hôpitaux

pour les inciter au renseignement des données dans les registres. Le prix conditionnel doit être fixé en fonction d'une évaluation de la performance du médicament à partir de **critères simples et opérationnels**, afin d'éviter une défiance entre acteurs publics et privés quant à la manipulation des règles dans le but d'optimiser ce type de contrats. Ces critères pourraient directement être suggérés dans l'avis de la HAS (voir proposition 1).

Pour que ces deux modèles puissent fonctionner de façon pérenne, **il est indispensable que la France se dote de registres de « vie réelle » performants, c'est-à-dire des bases de données collectées auprès du patient lors d'un traitement courant, et non dans le cadre d'un essai clinique.** Avec le *Health Data Hub*, la France s'est résolument engagée dans une optimisation de la gestion des données de santé. Dans ce cadre, un suivi systématique de l'usage des traitements innovants, dès lors que ceux-ci ont des impacts sanitaires et/ou économiques significatifs, doit être mis en place à travers des registres de données en « vie réelle ». Ils devraient être **initiés dès la mise à disposition de l'innovation thérapeutique via le mécanisme d'ATU** et être complétés au fur et à mesure.

Nous réitérons, à ce titre, les recommandations faites dans le rapport de l'Institut Montaigne « *Système de santé : soyez consultés !*²⁶² » sur les indicateurs de qualité des soins visant à systématiser le recueil d'indicateurs de résultats afin d'améliorer l'évaluation d'une prise en charge donnée et développer le paiement à la performance.

²⁶² Institut Montaigne, *Système de santé : soyez consultés !*, avril 2019.

Le développement des registres de vie réelle aurait par ailleurs d'autres bénéfices que l'utilisation de telles modalités de financement. Outre les riches applications qu'elles pourraient avoir en recherche, ces données seraient susceptibles d'apporter des informations sur la diffusion de l'innovation et l'équité géographique d'accès. Elles pourraient également être comparées aux données issues des études cliniques afin d'examiner si des biais de sélection ou de mesure peuvent avoir faussé l'évaluation du produit.

Les données de vie réelle – exemple du projet *Personalized Reimbursement Models (PRM)* de Roche²⁶³

Afin de justifier l'intérêt des traitements innovants et de démontrer leurs bénéfices par une exploitation des données de santé en vie réelle, les acteurs de santé développent des programmes de *data science* médicale afin d'exploiter un large spectre de données. Les preuves médicales générées doivent ainsi justifier et quantifier le bénéfice du médicament innovant et alimenter à terme les systèmes d'aide à la décision médico-économique.

Les difficultés résident dans la capacité de traitement et d'analyse par les plateformes analytiques, dans la gestion des différents standards des bases de données médicales et dans la standardisation des algorithmes produits.

Les acteurs de santé sont aiguillés dans cette démarche par les autorités sanitaires. La FDA américaine a notamment édité un guide méthodologique pour l'élaboration de programmes d'études en vie réelle²⁶⁴.

²⁶³ Présentation du programme PRM sur le site internet de Roche : <https://prm.roche.fr/>

²⁶⁴ *Framework for FDA's real-world evidence program*, <https://www.fda.gov/media/120060/download>.

À titre d'exemple, la médecine à remboursement personnalisé (*personalized reimbursement models* ou PRM), développé par le laboratoire pharmaceutique Roche, consiste à utiliser des données de vie réelle afin de distinguer des paiements pour différents types de patients, en fonction du traitement ou de la combinaison de traitements choisis, ou du caractère répondeur ou non du patient. Dans ce cadre, Roche met en place des infrastructures de collecte de données en vie réelle dans des centres pilotes. Aujourd'hui, 140 établissements sur le territoire français collaborent avec Roche.

Ces données pourraient permettre à la fois une négociation plus rapide des prix entre industriels et pouvoirs publics, sur la base de données de vie réelle, et aider la communauté scientifique à travers l'utilisation de ces données dans la recherche. Les établissements pourraient également en bénéficier, grâce à une meilleure vision.

De telles initiatives pourraient s'avérer prometteuses, en particulier en cas d'interopérabilité des bases de données. Le *Health Data Hub* est dans ce cadre une opportunité intéressante de mise en commun des différentes bases de données.

Registres de vie réelle : les leçons de l'exemple italien

L'Italie dispose des registres de données en vie réelle depuis 2005. Initialement limité à l'Herceptin®, le registre des anticancéreux est aujourd'hui étendu à une multitude de traitements et des registres ont été créés pour d'autres aires thérapeutiques. L'exemple italien permet de s'inspirer des cas d'usages de ces données, tout en veillant à éviter les difficultés auxquelles le pays a fait face.

- La transition entre la gestion par un consortium public et un organisme privé a posé problème en raison d'incompatibilités informatiques.
- Ces registres permettent d'ajuster le paiement en fonction des données de performance individualisés.
- Les bases de données permettent de vérifier si la prescription est bien effectuée, et fournissent des données sur le dosage, la gravité de la pathologie, les effets secondaires, etc.
- La saisie des données relatives au patient conditionne le remboursement à l'établissement de santé par le laboratoire pour les patients non répondeurs. Environ un tiers de ces remboursements n'ont pas été effectués en 2012, notamment en raison de mauvais renseignements dans le registre. Il faudra donc veiller à ce que les agents soient correctement formés. Une autre raison mentionnée par l'INCa²⁶⁵ dans son rapport concerne des conflits avec l'industrie pharmaceutique, d'où l'intérêt de conditions simples et de la plus grande concertation possible avec l'industrie lors de la mise en place de ces mécanismes.

²⁶⁵ « Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation », *op. cit.*

Proposition 8

Assurer la prise en charge dès l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments qui revendiquent un caractère innovant, sur le modèle allemand.

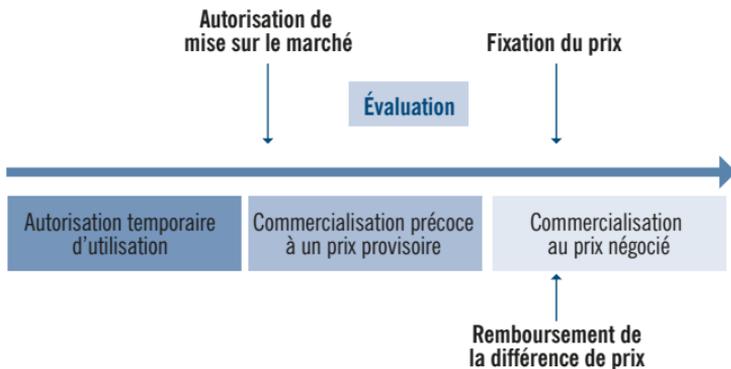
Pour faire en sorte que l'accès ne soit pas prisonnier de délais d'évaluation et de négociations de prix trop longs, nos auditions ont montré l'intérêt de rendre le système plus agile, avec un **accès permis de façon précoce. Cela va de pair avec la nécessité de vérifier l'efficacité du médicament en vie réelle.** Il semble dès lors pertinent de s'inspirer du modèle allemand qui permet **une mise sur le marché d'un médicament dès l'obtention de son AMM, avec une prise en charge immédiate par l'assurance maladie allemande.** Un tel mécanisme concernerait les médicaments revendiquant une amélioration du service médical rendu élevée (ou futur VTR élevée) et notamment les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Sur le modèle de l'ATU, **le prix fixé serait provisoire et correspondrait à la moyenne des prix européens.** Dans le cas où la France serait la première à accéder au médicament, le prix pourrait être laissé libre mais dans une fourchette de prix dépendant des prix des médicaments comparateurs. Pour limiter la période d'incertitude liée à la négociation de prix tant pour le laboratoire que pour l'État, la HAS et le CEPS auraient **un délai maximum d'un an pour évaluer le médicament et négocier le prix français.** En cas de prix négocié inférieur au prix provisoire, le laboratoire s'engagerait à rembourser la plus-value perçue pendant la période d'accès précoce au remboursement (et réciproquement). **Un tel système de remboursement différencierait ce mécanisme du modèle allemand.** Si le laboratoire et le CEPS n'ont pas réussi à se mettre d'accord au bout d'un an, une procédure de conciliation devrait alors être engagée.

Lors de cette durée de commercialisation, des **données supplémentaires sur l'efficacité du médicament seraient collectées**, et il serait particulièrement pertinent de collecter des données en vie réelle permettant une évaluation plus efficace. Le laboratoire pourrait être contraint de produire ces données de vie réelle, sans quoi l'ASMR ou la VTR serait fixée au niveau le plus bas.

Les médicaments innovants bénéficieraient alors d'un **continuum d'accès pour le bénéfice des patients**, tout au long de son parcours d'enregistrement : d'abord à travers le dispositif d'ATU, ensuite à travers un accès précoce au remboursement. Un tel mécanisme apporterait de l'agilité au système, et l'accès pour les patients ne pourrait plus être retardé pour des raisons de négociations de prix.

Pour le laboratoire, l'accès au marché serait immédiat, en contrepartie de quoi la valeur du médicament serait mieux objectivée au terme de la période d'un an.



Source : Institut Montaigne.

Proposition 9

Promouvoir le développement des outils numériques d'aide à la prescription afin d'améliorer le bon usage des innovations thérapeutiques.

Étant donné les enjeux budgétaires importants liés au bon usage des médicaments et en partant de l'hypothèse d'une actualisation plus régulière des stratégies thérapeutiques (proposition 1), le développement d'**outils numériques d'aide à la prescription** pourrait présenter un intérêt majeur.

L'objectif n'est pas de contraindre les prescriptions des médecins ni de remplacer leur rôle d'experts cliniques auprès des patients, mais de leur fournir un guide afin de leur faire gagner du temps, **de bénéficier des recommandations les plus actualisées et de prescrire les médicaments les plus pertinents pour un patient donné.**

Certains logiciels sont aujourd'hui capables d'aider le médecin dans la prescription²⁶⁶, voire d'éviter les mauvaises interactions médicamenteuses²⁶⁷. En allant plus loin et en lien avec une actualisation plus rapide des recommandations, il est possible d'imaginer des outils incorporant en temps réel **les dernières stratégies thérapeutiques et études disponibles**, voire l'analyse et la visualisation des données de vie réelle. Ils conseilleraient le médecin sur la prescription optimale en fonction de la situation médicale du patient, grâce à une analyse automatique. Un tel objectif pourrait aussi être articulés avec les objectifs fixés dans la ROSP

²⁶⁶ La HAS a édité une liste accessible sur son site internet : https://www.has-sante.fr/jcms/c_672760/fr/logiciels-d-aide-a-la-prescription-pour-la-medecine-ambulatoire-certifies-selon-le-referentiel-de-la-has

²⁶⁷ A l'instar de celui développé par la *start-up* Synapse Medicine : <https://synapse-medicine.com/>

(Rémunération sur Objectifs de Santé Publique) et le CAQES (Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins).

Réciproquement, ce type de logiciel pourrait permettre **au médecin et au patient de fournir des informations sur la prescription, l'efficacité des traitements, les effets secondaires éventuels** et de contribuer ainsi à l'amélioration des bases de données en vie réelle. Cette collecte servirait également au médecin pour **suivre l'observance du traitement**. Pour inciter à compléter les bases de données, la prise en charge par l'Assurance maladie pourrait y être conditionnée.

Dans un contexte où l'on souhaite utiliser les registres de données de vie réelle pour une **actualisation plus efficace et régulière des stratégies thérapeutiques**, cela permettrait d'améliorer la pertinence de l'usage de l'innovation et pour le médecin de gagner du temps médical tout en étant informé de façon directe, rapide et transparente des derniers résultats sur les traitements proposés.

La **communication auprès du patient** étant également très importante, ces outils pourraient prendre la forme d'un **portail en ligne** avec des branches destinées respectivement aux professionnels et aux patients, afin que ces derniers puissent être accompagnés et informés lors de la phase de traitement. Des informations destinées au grand public pourraient également être mises en place, dans un but pédagogique.

3.3. Les projets à penser pour demain afin d'assurer un meilleur pilotage politique de l'innovation, au niveau français et européen

Proposition 10

Réunir une fois par an responsables politiques et administratifs, autorités de santé, patients, professionnels de santé et laboratoires pharmaceutiques afin de favoriser les arbitrages politiques et coordonner l'ensemble des acteurs autour des priorités de santé publique et des innovations à venir.

Ce rendez-vous réunirait les **ministres concernés et leurs services** (ministère des Solidarités et de la Santé, ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, ministère de l'Economie et des Finances et ministère de l'Action et des Comptes publics), les principales **autorités de santé** (ANSM, HAS, CEPS, CNAM), des **parlementaires** (commissions des affaires sociales de l'Assemblée nationale et du Sénat), des **professionnels de santé** (médecins et pharmaciens), notamment hospitalo-universitaires, des représentants de **patients** et des **entreprises** du médicament ou du dispositif médical.

Cette rencontre, préparée dans le cadre de réunions techniques, aurait pour objectif d'assurer un pilotage stratégique de l'innovation en santé et ainsi d'**aligner les pouvoirs publics en matière de politique du médicament sur le long terme**, tout en **endossant politiquement ces grands choix de société**.

Elle pourrait aboutir chaque année à une feuille de route pour les cinq prochaines années qui tiendrait compte :

- des **grands objectifs de santé publique afin d'orienter la recherche et l'industrie vers les besoins thérapeutiques prioritaires**²⁶⁸ : plan cancer, plan prévention, lutte contre l'antibiorésistance, dépendance et lutte contre les maladies neurodégénératives, etc. Cela apporterait de la visibilité aux acteurs de la recherche sur les besoins thérapeutiques à couvrir de manière prioritaire ;
- des **innovations thérapeutiques sur lesquelles travaillent les laboratoires pharmaceutiques ou la recherche publique** à moyen-terme et de l'analyse de leur impact potentiel sur les dépenses et l'organisation du système de santé (*horizon scanning*²⁶⁹ et études médico-économiques). Cela fournirait des informations aux décideurs publics, notamment quant aux **arbitrages budgétaires à effectuer à court et à moyen-terme en fonction des innovations à venir**.

Cette feuille de route assurerait aussi une plus grande transparence vis-à-vis des citoyens en assurant une **communication régulière sur les priorités françaises en matière d'innovation**.

Proposition 11

Créer un écosystème favorable à l'émergence de grandes entreprises françaises de biotechnologie capables de prendre le relais de la recherche publique pour développer les innovations notamment en améliorant les conditions de financement aux stades avancés.

²⁶⁸ Les bases de données de vie réelle, et notamment de dépenses, pourraient permettre de cibler les branches où la recherche a un potentiel intérêt sanitaire et économique, afin que les budgets s'adaptent en fonction.

²⁶⁹ L'*horizon scanning* a été notamment préconisé lors du dernier CSIS. Hôtel Matignon, « Notre ambition pour les industries de santé - 8^e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) », 10 juillet 2018.

Si le médicament est souvent associé aux dépenses impliquées pour les finances publiques, l'industrie des biotechnologies peut également être source de création de valeur sur le territoire français. **La recherche publique française est très féconde, les investissements sont importants et sa renommée internationale.** D'après les Comptes de la Santé²⁷⁰, 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, l'Institut Pasteur, l'Institut Curie, le CNRS, etc.). Ces investissements sont particulièrement fructueux, les établissements français étant reconnus dans le monde entier. À ce titre, le classement Thomson Reuters²⁷¹ place le CNRS, l'Inserm et l'Institut Pasteur respectivement aux huitième, neuvième et quinzième rangs mondiaux des instituts de recherche mondiaux.

Cette recherche doit être valorisée, non seulement sur le plan académique, mais également économique. Il faut **favoriser l'émergence de grandes biotechs françaises, capables de prendre le relais de la recherche publique.** Trop souvent, on assiste à une « fuite des idées » vers les États-Unis, pays où l'on trouve un écosystème permettant le développement de ces recherches sur le plan industriel. En France, les *biotechs* prometteuses et les *start-up* en général, sont en mesure de lever des fonds à un stade précoce de leur développement (Bpifrance occupant une place importante dans l'amorçage des *start-up*) mais à moyen-terme il leur est **difficile d'accéder à des financements plus importants** (séries C et D), qui sont particulièrement nécessaires dans ce secteur. Ces contraintes sur le développement futur rendent ainsi la France moins attractive.

²⁷⁰ DREES, *Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé*, coll. « Panoramas de la DREES Santé », 2018.

²⁷¹ Reuters, « The World's Most Innovative Research Institutions – 2017 », 2017.

Pour inverser cette tendance nous proposons, dans la lignée du rapport de l'Institut Montaigne sur l'innovation en santé²⁷² :

- de **développer les fonds d'investissement de capital-risque en *late stage***, c'est-à-dire spécialisés dans les entreprises à des stades avancés, dont les besoins de financement sont d'au moins 30 à 50 millions d'euros. Le récent rapport de Philippe Tibi sur le financement de la quatrième révolution industrielle²⁷³ recommande ainsi d'inciter à la création de plusieurs grands fonds (au-dessus d'un milliard d'euros) et l'État pourrait amorcer ce mouvement ;
- d'**inciter les investisseurs institutionnels** (par exemple en assurance-vie) à **parier davantage sur le capital-risque**, notamment dans le secteur de la santé et des biotechnologies ;
- de **fluidifier les liens** entre les différents acteurs français (instituts de recherche, hôpitaux, *start-up*, écoles d'ingénieurs et de commerce, investisseurs, groupes pharmaceutiques, associations de patients, *Health Data Hub*) et les coordonner au sein de ce qui constituerait un **grand hub des technologies de santé** inspiré de celui de la ville de Boston, mais à l'échelle nationale ;
- de **garder les experts français** dans des fonds d'investissement spécialisés français en les rémunérant mieux et en lien avec la performance financière du fonds, et d'**attirer des profils étrangers spécialistes de l'investissement *late stage* dans la biotechnologie** ;

²⁷² Institut Montaigne, *Innovation en santé : soignons nos talents*, 2018.

²⁷³ Tibi P. et Englebert P., *Financer la quatrième révolution industrielle, Lever le verrou du financement des entreprises technologiques*, 2019.

- **d'attirer les investisseurs étrangers** en communiquant sur les réussites et les entreprises prometteuses françaises dans le secteur des biotechnologies ;
- **d'insister sur l'opportunité économique que représente la santé en France**, en confiant au Ministère de la Santé et des Solidarités des missions liées au développement des industries de santé du pays, à l'image de celles données au Ministère des Armées.

En étant installées sur notre territoire, **ces entreprises seraient ainsi probablement plus enclines à réaliser des essais cliniques en France, permettant ainsi l'accès précoce aux médicaments** développés pour les patients. Les **emplois** créés et les **impôts** reversés à l'État seraient source de richesse pour le territoire, d'autant plus que le secteur des biotechnologies peut être *in fine* un pourvoyeur d'emplois industriels. Enfin, la réussite industrielle d'entreprises implantées en France rendrait notre territoire attractif auprès des investisseurs, créant ainsi un cercle vertueux.

Proposition 12

À l'échelle européenne, se doter d'outils de pilotage de l'innovation en santé cohérents en mutualisant l'évaluation et en partageant l'information.

Dans ce secteur mondialisé, il peut être intéressant pour les différents pays de faire des efforts conjoints afin de **mutualiser les dépenses de fonctionnement, de simplifier encore les procédures** et de mieux **se concerter** entre pays.

À l'échelle européenne, une première brique a été posée grâce aux procédures centralisées d'obtention des AMM et la mise en commun des moyens au niveau de l'*European Medicine Agency* (EMA). Si la fixation d'un prix européen des médicaments est difficilement envisageable aujourd'hui étant donné les spécificités économiques et les différences entre les systèmes de santé de chaque état membre, il est toutefois opportun **d'engager la phase 2 de la collaboration européenne en matière de régulation du médicament**. Cette collaboration devrait s'articuler autour de quatre axes complémentaires.

- **Axe 1 : accélérer les réflexions autour d'une politique européenne d'évaluation de l'efficacité comparative des médicaments avec le *Health Technology Assessment* ou HTA.** L'idée d'une HTA communautaire sur le modèle de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'EMA est d'ores et déjà sur la table mais souffre de la réticence de certains pays. Il est primordial que les dirigeants et les ministres de la santé des pays membres se mobilisent sur ce dossier afin de passer à sa mise en œuvre. Une **HTA européenne** simplifierait les procédures pour les acteurs industriels et irait dans le sens d'une meilleure coordination des politiques de santé au niveau européen. Une première étape pourrait consister à conduire un travail pour **harmoniser les critères d'évaluation médicale des différents pays**. En allant plus loin, le modèle canadien peut être un exemple d'harmonisation, avec un Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ayant remplacé depuis 2004 les 18 processus d'examen indépendants des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux²⁷⁴.

²⁷⁴ Site de Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts/nous-faisons/produits-et-services/pcem>, consulté le 17 juillet 2019.

- **Axe 2 : mettre en place un *horizon scanning* européen de l'innovation en santé.** Plusieurs pays européens, seuls ou en groupement, mettent en œuvre des dispositifs d'*horizon scanning* afin d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à **donner de la visibilité sur leur recherche** et anticiper au mieux l'arrivée des innovations. Il y a ici un intérêt évident pour les états membres et les laboratoires pharmaceutiques de mettre en commun leurs ressources afin d'élaborer un dispositif d'*horizon scanning* exhaustif et performant pour offrir de la visibilité à chaque état membre.
- **Axe 3 : harmoniser les méthodologies d'impact budgétaire au niveau européen.** Un *horizon scanning* devient un véritable outil de pilotage de la politique des innovations en santé s'il est associé à une évaluation de l'impact budgétaire de ces dernières. Le calcul d'impact budgétaire dépend évidemment des spécificités de systèmes de santé de chaque état membre, mais il serait utile d'harmoniser les méthodologies d'évaluation au niveau européen, de manière articulée avec les travaux de l'*horizon scanning*. Cela simplifierait *in fine* l'évaluation de chaque état membre, la préparation des dossiers pour les laboratoires et la comparaison des données entre pays.
- **Axe 4 : créer un *European Health Data Hub* afin d'agrégier les données de vie réelle.** Le travail de la France sur son *Health Data Hub* national doit aller plus loin et permettre de poser les bases d'une collaboration européenne en matière de données de santé. Les **registres de données de vie réelle doivent être consolidés au niveau européen afin de mutualiser les coûts et élargir les populations étudiées** (ce qui est d'autant plus utile pour les maladies orphelines notamment). Cela pourrait être graduel, avec dans un premier temps une mise à disposition des données

mutuelle entre états membres (moyennant une participation financière ou une mise à disposition réciproque), puis de façon plus ambitieuse la constitution de réelles bases de données à l'échelle européenne. Un tel dispositif devrait être copiloté avec les acteurs publics et privés afin d'inciter également les laboratoires pharmaceutiques à intégrer leurs propres données dans ces bases, y compris celles de leurs essais cliniques, qu'ils soient concluants ou non.

Mieux anticiper l'innovation thérapeutique : quelles méthodes d'analyse prospective ?

L'analyse prospective des innovations thérapeutiques, l'*horizon scanning*, consiste à s'informer en amont sur les innovations en mesure d'être commercialisées dans les années à venir. Ce type de dispositif est utilisé au Royaume-Uni, au Canada, aux États-Unis et en Italie. Le projet **Euroscan** a par ailleurs pour ambition de constituer une base de données de veille technologique internationale et l'initiative **Beneluxa** pourrait conduire à le mettre en place pour la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande. En France, ce qui s'en rapproche le plus est le **Comité de prospective des innovations médicamenteuses** (CPIM) sous l'égide du CEPS. Mais cette initiative française semble toutefois très limitée au regard de ce qui se passe dans d'autres pays et ne semble pas aujourd'hui articulée à un véritable pilotage politique de l'innovation en se contentant essentiellement de nourrir une discussion avec les industriels sur leur *pipeline* d'innovation. Les réflexions portées par le Beneluxa ou le modèle italien vont quant à elles beaucoup plus loin.

Récemment, l'initiative Beneluxa a émis la proposition d'un **horizon scanning commun à ces cinq pays**²⁷⁵ et l'a plus récemment ouvert à d'autres pays qui sont appelés à contribuer financièrement à l'exercice. Il est défini comme **l'identification des produits pharmaceutiques nouveaux, leur filtrage en fonction du champ défini pour l'horizon scanning, l'établissement de priorités et enfin l'évaluation précoce**. Une base de données serait constituée et le filtrage conduirait à suivre une partie des produits à partir d'informations venant enrichir cette base de façon itérative. De même qu'en Italie, trois listes seraient alors créées en fonction du délai présumé d'arrivée de la molécule. Lors de la phase de priorisation, **les préférences nationales sur le degré d'urgence concernant tel ou tel secteur thérapeutique ou des objectifs du décideur pourraient entrer en jeu**, bien que la coopération entre pays demeure utile.

L'Italie est peut-être l'un des pays les plus avancés en la matière. Le pays a mis en place un **suivi prospectif à 12, 18 et 36 mois avant l'AMM européenne**. En fonction de la proximité temporelle, les données sont plus ou moins précises. Ainsi, à 36 mois, le mécanisme d'action et les essais de phase II en cours (et éventuelles phases III) sont décrits, tandis qu'à 18 mois la phase III est précisée et à 12 mois les données d'efficacité, de sécurité et le degré d'innovation par rapport aux comparatifs peuvent être informés.

²⁷⁵ KCE, *Horizon scanning des produits pharmaceutiques : une proposition pour la collaboration Beneluxa*, 2017.

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CEPS	Comité économique des produits de santé
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CCP	Certificat complémentaire de protection
CPP	Comité de protection des personnes
CPIM	Comité de prospective des innovations médicamenteuses
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la Sécurité sociale
CT	Commission de la Transparence
DCI	Dénomination commune internationale
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EFPIA	Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques
FDA	<i>Food and drug administration</i> (États-Unis)

GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (évaluation des technologies médicales)
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INCa	Institut National du Cancer
ISP	Intérêt de Santé Publique
Leem	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la Sécurité sociale
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONDAM	Objectif national des dépenses d'assurance maladie
PFHT	Prix fabricant hors taxes
SMR	Service médical rendu
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNOCAM	Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire
VTR	Valeur thérapeutique relative

REMERCIEMENTS

L'Institut Montaigne remercie particulièrement les personnes suivantes pour leur contribution à ce travail.

Membres du groupe de travail

- **Laetitia Bénard**, Avocate associée, Allen & Overy
- **Pr. Pierre Fumoleau**, Directeur Général, Ensemble Hospitalier de l'Institut Curie
- **Bernard Gilly**, Fondateur et Président, iBionext
- **Philippe Genne**, PDG et fondateur, Oncodesign
- **Pierre-Yves Geoffard**, Economiste, Paris School of Economics
- **Pr. Claire Le Junne**, Cheffe de Service Médecine Interne, Hôpital Cochin et Professeure de Thérapeutique, Faculté de médecine Paris Descartes
- **Pr. Claude Le Pen**, Président du groupe de travail et économiste de la santé
- **Dr. Pascal Paubel**, Professeur associé, faculté de pharmacie de Paris, Université de Paris, Institut Droit et Santé, Inserm UMR S 1145, praticien hospitalier, AP-HP
- **Dr. Rima de Sahb**, Ex-vice présidente des Commissions des Affaires économiques et scientifiques, Leem
- **Dr. Jean-David Zeitoun**, Médecin, Hôpital Saint Antoine

Ainsi que :

- **Pierre-François Jan**, Consultant senior, Directeur du Développement, Pergamon
- **Laure Millet**, Chargée d'études du Programme Santé, Institut Montaigne
- **Jean-Denis Zafar**, Administrateur de l'Insee

Les personnes auditionnées dans le cadre de ce travail

- **Aurélié Andrieux-Bonneau**, Directrice de la communication et des affaires publiques, AbbVie France
- **Véronique Ameye**, Head of Market Access France, Novartis
- **Antoine Barouky**, General manager France, Alnylam
- **Eric Baseilhac**, Médecin, Directeur des Affaires Économiques et Internationales, Leem
- **Fanny de Belot**, Responsable des Affaires Publiques, Leem
- **Patrick Bertin**, Économiste de la santé
- **Claire Biot**, VP Life Sciences Industry, Dassault Systèmes
- **Laurent Borella**, Directeur santé, Malakoff Médéric
- **Gwendoline Boyaval**, Market access executive director, MSD
- **Eric Braun**, Directeur Accès au Marché & Développement des nouveaux produits, Janssen France
- **Frédéric Chassagnol**, Directeur des Affaires Publiques, Roche France
- **Benoit Chastaing**, Senior Partner, Mériex Equity Partners
- **Stéphanie Combes**, Cheffe de la mission d'administration des données de santé, DREES
- **Myriam Combes**, Directrice de la stratégie et des affaires médicales, Elsan
- **Jean-Marc Coursier**, Directeur des relations médicales et patients, Ramsay générale de santé
- **Nathalie de Courcy**, Responsable Affaires Gouvernementales, Janssen France
- **Robert Dahan**, ex-PDG, AstraZeneca France
- **Philippe Denormandie**, Directeur des relations santé, nehs
- **Pierre Dessein**, CEO, Bilhi Genetics

- **Stéphane Dessirier**, Directeur Général, Groupe MACSF
- **Claude Evin**, Avocat Associé, SELARL Houdart et Associés
- **Emmanuelle Farrugia**, Director of development for access initiatives, Bilhi Genetics
- **Estelle Fruchet**, Directrice accès au marché et remboursement, Gilead France
- **Pierre-Claude Fumoleau**, Président, AbbVie France
- **Philippe Géhin**, Membre, LIR
- **Nicolas Gombault**, Directeur Général, MACSF Prévoyance
- **Jean-Carles Grelier**, Député, Assemblée Nationale
- **Michel Hannoun**, Directeur des études, Servier
- **Thierry Houselstein**, Directeur médical, Groupe MACSF
- **Paule Kujas**, Adjointe au département des produits de santé, CNAM
- **Virginie Lasserre**, Responsable Affaires Gouvernementales, Janssen France
- **Renaud Legal**, Secrétaire général adjoint, HCAAM
- **Annaïk Lesbats**, Chargée de mission Affaires Publiques, Leem
- **Claire Lhérieu**, Senior Public Affairs Manager, Roche France
- **Vincent Lidsky**, Inspecteur général des finances, Coordonnateur du CSIS de 2018
- **Francis Mégerlin**, Professeur, Université de Strasbourg & BCHT, UC Berkeley
- **Nelly Morisot**, Directrice adjointe des affaires publiques, Gilead France
- **Jérôme Mouminoux**, Directeur Accès au Marché et Affaires Publiques, Pfizer France
- **Philippe Mourouga**, Directeur des Affaires publiques, des Affaires économiques et Juridiques, AstraZeneca France

- **Patrick Olivier**, Directeur général, Ivbar France et Vice-président, *Healthcare data institute*
- **Valérie Paris**, Analyste confirmée des politiques de santé, OCDE
- **Julien Patris**, Associate Director Market Access & Policy, Europe, Canada & MEA, Alnylam
- **Jonathan Pentel**, Directeur Accès au Marché, Affaires Gouvernementales et Développement Nouveaux Produits, Janssen France
- **Ségolène Perin**, Directrice Innovation, Elsan
- **Sylvain Pichetti**, Économiste de la santé, IRDES
- **Thibault Pironneau**, Director Social care, Healthcare & Lifesciences industries, IBM
- **Maurice-Pierre Planel**, Président, CEPS
- **Gérard de Pourville**, Chaire Santé, ESSEC
- **Emmanuelle Quilès**, Présidente Directrice Générale, Janssen France
- **Christelle Ratignier-Carbonneil**, Directrice Générale adjointe, ANSM
- **Catherine Raynaud**, Directrice Affaires Publiques, Pfizer France
- **Alexandre Regniault**, Vice-président, France Biotech et Avocat associé, Simmons & Simmons
- **Agnès Renard**, Directrice Générale, LIR
- **Noël Renaudin**, Ex-président, CEPS
- **Laurence Ricard**, Responsable Partenariats Innovations E-Santé, Malakoff Médéric

- **Anne Rouillé**, Responsable Partenariats Hôpitaux et Pharmacie, Malakoff Médéric
- **Frédéric van Rookeghem**, Executive Director, MSH International
- **Emilie Schallebaum**, Directrice affaires gouvernementales, Gilead France
- **Frédéric Sesini**, Vice-Président des Opérations Monde, Servier
- **Ago Set-Aghayan**, Pharmacien, Consultant Watson Health, IBM France
- **Julie Spiesser**, Head of Global Market Access, Sanofi
- **François Vilette**, Directeur de secteur – Europe Méridionale, France et Amérique Latine, Servier

Les opinions exprimées dans ce rapport n'engagent ni les personnes précédemment citées ni les institutions qu'elles représentent.

LES PUBLICATIONS DE L'INSTITUT MONTAIGNE

- Rénovation énergétique : chantier accessible à tous (juillet 2019)
- Agir pour la parité: performance à la clé (juillet 2019)
- Pour réussir la transition énergétique (juin 2019)
- Europe-Afrique : partenaires particuliers (juin 2019)
- Media polarization « à la française »? Comparing the French and American ecosystems (mai 2019)
- L'Europe et la 5G : le cas Huawei (partie 2, mai 2019)
- L'Europe et la 5G : passons la cinquième ! (partie 1, mai 2019)
- Système de santé : soyez consultés ! (avril 2019)
- Travailleurs des plateformes : liberté oui, protection aussi (avril 2019)
- Action publique : pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple (mars 2019)
- La France en morceaux : baromètre des Territoires 2019 (février 2019)
- Énergie solaire en Afrique : un avenir rayonnant ? (février 2019)
- IA et emploi en santé : quoi de neuf docteur ? (janvier 2019)
- Cybermenace : avis de tempête (novembre 2018)
- Partenariat franco-britannique de défense et de sécurité : améliorer notre coopération (novembre 2018)
- Sauver le droit d'asile (octobre 2018)
- Industrie du futur, prêts, partez ! (septembre 2018)
- La fabrique de l'islamisme (septembre 2018)
- Protection sociale : une mise à jour vitale (mars 2018)
- Innovation en santé : soignons nos talents (mars 2018)
- Travail en prison : préparer (vraiment) l'après (février 2018)
- ETI : taille intermédiaire, gros potentiel (janvier 2018)
- Réforme de la formation professionnelle : allons jusqu'au bout ! (janvier 2018)
- Espace : l'Europe contre-attaque ? (décembre 2017)
- Justice : faites entrer le numérique (novembre 2017)
- Apprentissage : les trois clés d'une véritable transformation (octobre 2017)
- Prêts pour l'Afrique d'aujourd'hui ? (septembre 2017)
- Nouveau monde arabe, nouvelle « politique arabe » pour la France (août 2017)
- Enseignement supérieur et numérique : connectez-vous ! (juin 2017)
- Syrie : en finir avec une guerre sans fin (juin 2017)
- Énergie : priorité au climat ! (juin 2017)
- Quelle place pour la voiture demain ? (mai 2017)
- Sécurité nationale : quels moyens pour quelles priorités ? (avril 2017)
- Tourisme en France : cliquez ici pour rafraîchir (mars 2017)
- L'Europe dont nous avons besoin (mars 2017)
- Dernière chance pour le paritarisme de gestion (mars 2017)

- L'impossible État actionnaire ? (janvier 2017)
- Un capital emploi formation pour tous (janvier 2017)
- Économie circulaire, réconcilier croissance et environnement (novembre 2016)
- Traité transatlantique : pourquoi persévérer (octobre 2016)
- Un islam français est possible (septembre 2016)
- Refonder la sécurité nationale (septembre 2016)
- Breain ou Brexit : Europe, prépare ton avenir ! (juin 2016)
- Réanimer le système de santé - Propositions pour 2017 (juin 2016)
- Nucléaire : l'heure des choix (juin 2016)
- Un autre droit du travail est possible (mai 2016)
- Les primaires pour les Nuls (avril 2016)
- Le numérique pour réussir dès l'école primaire (mars 2016)
- Retraites : pour une réforme durable (février 2016)
- Décentralisation : sortons de la confusion / Repenser l'action publique dans les territoires (janvier 2016)
- Terreur dans l'Hexagone (décembre 2015)
- Climat et entreprises : de la mobilisation à l'action / Sept propositions pour préparer l'après-COP21 (novembre 2015)
- Discriminations religieuses à l'embauche : une réalité (octobre 2015)
- Pour en finir avec le chômage (septembre 2015)
- Sauver le dialogue social (septembre 2015)
- Politique du logement : faire sauter les verrous (juillet 2015)
- Faire du bien vieillir un projet de société (juin 2015)
- Dépense publique : le temps de l'action (mai 2015)
- Apprentissage : un vaccin contre le chômage des jeunes (mai 2015)
- Big Data et objets connectés. Faire de la France un champion de la révolution numérique (avril 2015)
- Université : pour une nouvelle ambition (avril 2015)
- Rallumer la télévision : 10 propositions pour faire rayonner l'audiovisuel français (février 2015)
- Marché du travail : la grande fracture (février 2015)
- Concilier efficacité économique et démocratie : l'exemple mutualiste (décembre 2014)
- Résidences Seniors : une alternative à développer (décembre 2014)
- Business schools : rester des champions dans la compétition internationale (novembre 2014)
- Prévention des maladies psychiatriques : pour en finir avec le retard français (octobre 2014)
- Temps de travail : mettre fin aux blocages (octobre 2014)

- Réforme de la formation professionnelle : entre avancées, occasions manquées et pari financier (septembre 2014)
- Dix ans de politiques de diversité : quel bilan ? (septembre 2014)
- Et la confiance, bordel ? (août 2014)
- Gaz de schiste : comment avancer (juillet 2014)
- Pour une véritable politique publique du renseignement (juillet 2014)
- Rester le leader mondial du tourisme, un enjeu vital pour la France (juin 2014)
- 1 151 milliards d'euros de dépenses publiques : quels résultats ? (février 2014)
- Comment renforcer l'Europe politique (janvier 2014)
- Améliorer l'équité et l'efficacité de l'assurance-chômage (décembre 2013)
- Santé : faire le pari de l'innovation (décembre 2013)
- Afrique-France : mettre en œuvre le co-développement
Contribution au XXVI^e sommet Afrique-France (décembre 2013)
- Chômage : inverser la courbe (octobre 2013)
- Mettre la fiscalité au service de la croissance (septembre 2013)
- Vive le long terme ! Les entreprises familiales au service de la croissance et de l'emploi (septembre 2013)
- Habitat : pour une transition énergétique ambitieuse (septembre 2013)
- Commerce extérieur : refuser le déclin
Propositions pour renforcer notre présence dans les échanges internationaux (juillet 2013)
- Pour des logements sobres en consommation d'énergie (juillet 2013)
- 10 propositions pour refonder le patronat (juin 2013)
- Accès aux soins : en finir avec la fracture territoriale (mai 2013)
- Nouvelle réglementation européenne des agences de notation : quels bénéfices attendre ? (avril 2013)
- Remettre la formation professionnelle au service de l'emploi et de la compétitivité (mars 2013)
- Faire vivre la promesse laïque (mars 2013)
- Pour un « New Deal » numérique (février 2013)
- Intérêt général : que peut l'entreprise ? (janvier 2013)
- Redonner sens et efficacité à la dépense publique
15 propositions pour 60 milliards d'économies (décembre 2012)
- Les juges et l'économie : une défiance française ? (décembre 2012)
- Restaurer la compétitivité de l'économie française (novembre 2012)
- Faire de la transition énergétique un levier de compétitivité (novembre 2012)

- Réformer la mise en examen Un impératif pour renforcer l'État de droit (novembre 2012)
- Transport de voyageurs : comment réformer un modèle à bout de souffle ? (novembre 2012)
- Comment concilier régulation financière et croissance : 20 propositions (novembre 2012)
- Taxe professionnelle et finances locales : premier pas vers une réforme globale ? (septembre 2012)
- Remettre la notation financière à sa juste place (juillet 2012)
- Réformer par temps de crise (mai 2012)
- Insatisfaction au travail : sortir de l'exception française (avril 2012)
- Vademecum 2007 – 2012 : Objectif Croissance (mars 2012)
- Financement des entreprises : propositions pour la présidentielle (mars 2012)
- Une fiscalité au service de la « social compétitivité » (mars 2012)
- La France au miroir de l'Italie (février 2012)
- Pour des réseaux électriques intelligents (février 2012)
- Un CDI pour tous (novembre 2011)
- Repenser la politique familiale (octobre 2011)
- Formation professionnelle : pour en finir avec les réformes inabouties (octobre 2011)
- Banlieue de la République (septembre 2011)
- De la naissance à la croissance : comment développer nos PME (juin 2011)
- Reconstruire le dialogue social (juin 2011)
- Adapter la formation des ingénieurs à la mondialisation (février 2011)
- « Vous avez le droit de garder le silence... »
Comment réformer la garde à vue (décembre 2010)
- Gone for Good? Partis pour de bon ?
Les expatriés de l'enseignement supérieur français aux États-Unis (novembre 2010)
- 15 propositions pour l'emploi des jeunes et des seniors (septembre 2010)
- Afrique - France. Réinventer le co-développement (juin 2010)
- Vaincre l'échec à l'école primaire (avril 2010)
- Pour un Eurobond. Une stratégie coordonnée pour sortir de la crise (février 2010)
- Réforme des retraites : vers un big-bang ? (mai 2009)
- Mesurer la qualité des soins (février 2009)
- Ouvrir la politique à la diversité (janvier 2009)
- Engager le citoyen dans la vie associative (novembre 2008)

- Comment rendre la prison (enfin) utile (septembre 2008)
- Infrastructures de transport : lesquelles bâtir, comment les choisir ? (juillet 2008)
- HLM, parc privé
Deux pistes pour que tous aient un toit (juin 2008)
- Comment communiquer la réforme (mai 2008)
- Après le Japon, la France...
Faire du vieillissement un moteur de croissance (décembre 2007)
- Au nom de l'Islam... Quel dialogue avec les minorités musulmanes en Europe ? (septembre 2007)
- L'exemple inattendu des Vets
Comment ressusciter un système public de santé (juin 2007)
- Vademecum 2007-2012
Moderniser la France (mai 2007)
- Après Erasmus, Amicus
Pour un service civique universel européen (avril 2007)
- Quelle politique de l'énergie pour l'Union européenne ? (mars 2007)
- Sortir de l'immobilité sociale à la française (novembre 2006)
- Avoir des leaders dans la compétition universitaire mondiale (octobre 2006)
- Comment sauver la presse quotidienne d'information (août 2006)
- Pourquoi nos PME ne grandissent pas (juillet 2006)
- Mondialisation : réconcilier la France avec la compétitivité (juin 2006)
- TVA, CSG, IR, cotisations...
Comment financer la protection sociale (mai 2006)
- Pauvreté, exclusion : ce que peut faire l'entreprise (février 2006)
- Ouvrir les grandes écoles à la diversité (janvier 2006)
- Immobilier de l'État : quoi vendre, pourquoi, comment (décembre 2005)
- 15 pistes (parmi d'autres...) pour moderniser la sphère publique (novembre 2005)
- Ambition pour l'agriculture, libertés pour les agriculteurs (juillet 2005)
- Hôpital : le modèle invisible (juin 2005)
- Un Contrôleur général pour les Finances publiques (février 2005)
- Les oubliés de l'égalité des chances (janvier 2004 - Réédition septembre 2005)

INSTITUT MONTAIGNE



ABB FRANCE
ABBVIE
ACCURACY
ADIT
AIR FRANCE – KLM
AIR LIQUIDE
AIRBUS GROUP
ALLEN & OVERY
ALLIANZ
ALVAREZ & MARSAL FRANCE
AMAZON WEB SERVICES
ARCHERY STRATEGY CONSULTING
ARCHIMED
ARDIAN
ASTRAZENECA
A.T. KEARNEY
AUGUST DEBOUY
AVRIL
AXA
BAKER & MCKENZIE
BANK OF AMERICA MERRILL LYNCH
BEARINGPOINT
BESSÉ
BNI FRANCE ET BELGIQUE
BNP PARIBAS
BOLLORÉ
BOUGARTCHEV MOYNE ASSOCIÉS
BOUYGUES
BRUNSWICK
CAISSE DES DÉPÔTS
CAPGEMINI
CAPITAL GROUP
CAREIT
CARREFOUR
CASINO
CHAÎNE THERMALE DU SOLEIL
CHUBB
CIS
CISCO SYSTEMS FRANCE
CMA CGM
CNP ASSURANCES
COHEN AMIR-ASLANI
COMPAGNIE PLASTIC OMNIUM
CONSEIL SUPÉRIEUR DU NOTARIAT
CORREZE & ZAMBEZE
CRÉDIT AGRICOLE
CRÉDIT FONCIER DE FRANCE
D'ANGELIN & CO. LTD
DASSAULT SYSTEMES
DE PARDIEU BROCAS MAFFEI
DENTSU AEGIS NETWORK
DRIVE INNOVATION INSIGHTS - DII
EDF
EDHEC BUSINESS SCHOOL
EDWARDS LIFESCIENCES FRANCE
ELSAN
ENEDIS
ENGIE
EQUANCY
EURAZEO
EUROGROUP CONSULTING
EUROSTAR
FIVES
FONCIÈRE INEA
GALILEO GLOBAL EDUCATION FRANCE
GETLINK
GIDE LOYRETTE NOUËL
GOOGLE
GRAS SAVOYE
GROUPAMA
GROUPE EDMOND DE ROTHSCHILD
GROUPE M6
GROUPE ORANGE
HAMEUR ET CIE
HENNER
HSBC FRANCE
IBM FRANCE
IFPASS
ING BANK FRANCE
INSEEC
INTERNATIONAL SOS
INTERPARFUMS
IONIS EDUCATION GROUP
ISRP
JEANTET & ASSOCIÉS
KANTAR
KATALYSE
KPMG S.A.

SOUTIENNENT L'INSTITUT MONTAIGNE

INSTITUT MONTAIGNE



LA BANQUE POSTALE
LA PARISIENNE ASSURANCES
LAZARD FRÈRES
LINEDATA SERVICES
LIR
LIVANOVA
L'ORÉAL
LOXAM
LVMH - MOËT-HENNESSY - LOUIS VUITTON
M.CHARRAIRE
MACSF
MALAKOFF MÉDÉRIC
MAREMMA
MAZARS
MCKINSEY & COMPANY FRANCE
MÉDIA-PARTICIPATIONS
MEDIOBANCA
MERCER
MERIDIAM
MICHELIN
MICROSOFT FRANCE
MITSUBISHI FRANCE
NATIXIS
NEHS
NESTLÉ
NEXITY
OBEA
ODDO BHF
ONDRA PARTNERS
OPTIGESTION
ORANO
ORTEC GROUP
PAI PARTNERS
PRICEWATERHOUSECOOPERS
PRUDENTIA CAPITAL
RADIALL
RAISE
RAMSAY GÉNÉRALE DE SANTÉ
RANDSTAD
RATP
RELX GROUP
RENAULT
REXEL
RICOL LASTEYRIE CORPORATE FINANCE

RIVOLIER
ROCHE
ROLAND BERGER
ROTHSCHILD MARTIN MAUREL
SAFRAN
SANOFI
SCHNEIDER ELECTRIC
SERVIER
SGS
SIA PARTNERS
SIACI SAINT HONORÉ
SIEMENS
SIER CONSTRUCTEUR
SNCF
SNCF RÉSEAU
SODEXO
SOFINORD-ARMONIA
SOLVAY
SPRINKLR
STAN
SUEZ
SYSTEMIS
TALAN
TECNET PARTICIPATIONS SARL
TEREGA
THE BOSTON CONSULTING GROUP
TILDER
TOTAL
TRANSDEV
UBER
UBS FRANCE
UIPATH
VEOLIA
VINCI
VIVENDI
VOYAGEURS DU MONDE
WAVESTONE
WENDEL
WILLIS TOWERS WATSON
WORDAPPEAL

SOUTIENNENT L'INSTITUT MONTAIGNE

Imprimé en France
Dépôt légal : septembre 2019
ISSN : 1771-6756
Achévé d'imprimer en septembre 2019

INSTITUT MONTAIGNE



COMITÉ DIRECTEUR

PRÉSIDENT

Henri de Castris

VICE-PRÉSIDENTS

David Azéma Associé, Perella Weinberg Partners

Jean-Dominique Senard Président, Renault

Emmanuelle Barbara *Senior Partner*, August Debouzy

Marguerite Bérard Directeur du pôle banque de détail en France, BNP Paribas

Jean-Pierre Clamadieu Président du Comité exécutif, Solvay

Olivier Duhamel Président, FNSP (Sciences Po)

Marwan Lahoud Associé, Tikehau Capital

Fleur Pellerin Fondatrice et CEO, Korelya Capital, ancienne ministre

Natalie Rastoin Directrice générale, Ogilvy France

René Ricol Associé fondateur, Ricol Lasteyrie Corporate Finance

Arnaud Vaissié Co-fondateur et Président-directeur général, International SOS

Florence Verzelen Directrice générale adjointe, Dassault Systèmes

Philippe Wahl Président-directeur général, Groupe La Poste

PRÉSIDENT D'HONNEUR

Claude Bébéar, Fondateur et Président d'honneur, AXA

INSTITUT MONTAIGNE



IL N'EST DÉSIR PLUS NATUREL QUE LE DÉSIR DE CONNAISSANCE

Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir

Jusqu'à présent, le modèle économique de financement et d'évaluation des médicaments en France bénéficiait d'une forte légitimité, ayant permis un bon accès aux soins pour les patients dans un respect des contraintes budgétaires et en l'absence de « choc innovatif » majeur.

Mais des bouleversements sur les plans médical, économique et social sont à l'origine d'une mise en débat de notre modèle d'évaluation des médicaments. L'arrivée sur le marché de traitements innovants et onéreux suscite des inquiétudes quant à la capacité de l'État à réguler les prix tout en garantissant l'accès pour l'ensemble des patients.

Ces nouvelles solutions thérapeutiques nécessitent une profonde transformation de notre écosystème de santé. La mise en place rapide de réformes devra répondre à plusieurs objectifs : l'égal accès pour tous les patients aux médicaments, la préservation de notre système de santé solidaire et l'attractivité de la France dans la recherche et la production biopharmaceutique.

Rejoignez-nous sur :



Suivez chaque semaine
notre actualité en vous abonnant
à notre newsletter sur :
www.institutmontaigne.org

Institut Montaigne
59, rue La Boétie - 75008 Paris
Tél. +33 (0)1 53 89 05 60 – www.institutmontaigne.org

10 €
ISSN 1771-6764
Septembre 2019