



Fondation Paris-Dauphine



# Le prix du médicament

Synthèse de conférence

**Petit-déjeuner de la Chaire Gouvernance et Régulation**

*Université Paris-Dauphine, 13 décembre 2018*





# Table des matières

Dépenses de santé et prix du médicament .....	3
Pour une modernisation de la régulation du prix du médicament.....	5
Un régulateur pas comme les autres .....	8
Echanges avec la salle .....	11



# Le prix du médicament

Petit-déjeuner de la Chaire Gouvernance et Régulation  
13 décembre 2018

---

*La régulation du prix du médicament est largement structurée par un effet de ciseau entre deux enjeux majeurs : l'accès à l'innovation pour tous et la maîtrise des dépenses de santé. Le contexte actuel de forte accélération de l'innovation thérapeutique questionne les principes et les critères adoptés jusque-là par la régulation. Est-il encore pertinent de raisonner à enveloppe de dépenses de santé fermée ? Comment évaluer le gain que représente l'éradication d'une maladie permise par un médicament, ou les coûts induits par la transformation d'une maladie mortelle en maladie chronique ? Quels sont les déterminants du juste prix d'un médicament ?*



## Dépenses de santé et prix du médicament

**Brigitte Dormont**

**Directrice du Laboratoire d'économie et de gestion des organisations de santé**

**Titulaire de la chaire Santé, Université Paris-Dauphine-PSL**

Contrairement à une intuition largement partagée, la croissance soutenue des dépenses de santé – supérieure à celle du PIB les cinq décennies passées en France – ne tient pas tant au vieillissement de la population qu'à la diffusion des innovations médicales. Angioplastie, chirurgie de la cataracte, prothèse de hanche... les innovations médicales, initialement appliquées aux malades les plus sévères sont ensuite diffusées largement. Pour être largement diffusées, elles doivent être couvertes par l'assurance maladie, autrement dit admises dans le panier de soins remboursés, pour une indication précise et à un prix négocié par l'administration. L'existence de l'assurance sociale fait que la fixation de ce prix ne résulte pas d'un mécanisme de marché qui intégrerait les besoins et les préférences des individus. Dès lors, quel sont les critères qui doivent être retenus pour le médicament ?

### Un arbitrage entre développement des innovations et maîtrise des dépenses de santé

Le prix des médicaments est déterminant d'une part pour l'attractivité de l'investissement dans l'innovation médicale, d'autre part pour le coût de la santé et les prélèvements obligatoires afférents. Les dépenses de santé représentaient 3,8 % du PIB en France en 1960, et atteignent 11 % aujourd'hui. Aux Etats-Unis, elles sont passées de 5,1 % à 17 % du PIB sur la même période. Dans un pays comme la France qui offre un taux de couverture constant des dépenses (de l'ordre de 75 %), cette croissance induit mécaniquement une hausse des prélèvements obligatoires dévolus à la santé. Dans le contexte politique qui prévaut actuellement en Europe, où priorité est donnée à la réduction des prélèvements, ceci crée de nombreuses tensions. En France, l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam) a nettement ralenti depuis 2010, et est respecté depuis huit ans. Alors qu'il croissait de 4 % à 5 % au début des années 2000, il oscillait dernièrement entre 1,75 % et 2,7 %. Cette maîtrise s'est opérée grâce à une compression touchant l'hôpital et le médicament, ce dernier représentant 16 % de la consommation de soins et de biens médicaux. Nous observons depuis 2012 une progression négative de la valeur de la dépense en médicament (seule l'année 2014 faisant exception), sous l'effet de baisses de prix de médicaments remboursables (hors innovations), du développement des médicaments génériques et du déremboursement de certains médicaments. La plupart des pays de l'OCDE suivent une tendance similaire.

Notre système a prouvé qu'il était capable de supporter sans difficulté une innovation représentant un choc de dépense majeur. Ce fut le cas en 2014, lorsque le sofosbuvir (commercialisé sous le nom de Sovaldi), nouveau traitement de l'hépatite C, est entré dans le panier de soins remboursés. Son impact a représenté 800 millions d'euros. Les dépenses pour maladies du foie et du pancréas, touchant 5 % des patients français, ont crû de 24 % en 2014, après quoi elles ont été absorbées. En examinant l'évolution des dépenses globales de santé, on constate qu'en jouant sur les baisses de prix de certains médicaments et le développement des génériques, le système a été capable de dégager des marges de manœuvre pour accueillir cette innovations sans explosion générale des coûts.

## Comment estimer la valeur d'une innovation médicale ?

La part croissante de revenu consacrée aux dépenses de santé résulte-t-elle d'une décision informée, qui reflèterait des préférences collectives des français ? Nous savons que ce n'est pas le cas, car la décision actuelle se réduit à la définition et au vote de l'Ondam au parlement. Or il est désormais difficile d'éluder cette question, compte tenu du fait que ces dépenses, financées principalement par des prélèvements obligatoires, atteignent maintenant une part non négligeable du PIB, autrement dit du revenu national. Des études américaines ont cherché à répondre à cette question pour les Etats-Unis. Elles montrent que la valeur apportée par les innovations médicales dépasse très largement le coût des dépenses de santé. Entre 1950 et 2000 aux Etats-Unis, l'équivalent monétaire des gains en qualité de vie, en santé et en longévité atteignait à 34 % du PIB, face à une dépense de santé représentant 15 % à 17 % du PIB sur la période. Ceci signifie que la valeur créée par les gains en santé et en longévité dépasse largement les coûts associés aux innovations. Si ces travaux, pour l'instant exploratoires, étaient confirmés, cela signifierait que dépenser davantage pour la santé serait conforme aux préférences des citoyens.

Le cas du Sovaldi est révélateur des difficultés à déterminer la valeur d'une innovation. La fixation de son prix a donné lieu à des négociations éminemment complexes entre le laboratoire qui en possédait le brevet et les autorités de divers pays. Le premier faisait valoir la valeur immense de ce médicament, capable de remplacer les greffes de foie, et exigeait en conséquence un prix très élevé. Mais ceci ne signifie pas forcément que le prix de ce traitement doive être égal au coût d'une greffe du foie. Or, dans tous les pays les autorités sont apparues assez démunies pour négocier avec des arguments économiques et éthiques fondés.

Le prix des innovations thérapeutiques est un enjeu majeur. Certes, le brevet offre une rente pour rémunérer la recherche et la prise de risque. Cependant la question n'est pas : faut-il accorder une rente ? Mais quelle est le niveau de rente pertinent ? Jusqu'où l'autorité peut-elle faire baisser le prix de remboursement sans remettre en cause l'encouragement à la recherche d'innovations médicamenteuses ? Un repère peut être cherché dans l'examen des rendements des investissements financiers dans le secteur pharmaceutique. Selon une étude publiée dans *Econometrica*, la recherche sur l'innovation médicale et les produits pharmaceutiques affiche des rendements supérieurs de plusieurs points de pourcentage aux rendements de tous les autres secteurs industriels. En tout état de cause, les autorités de régulation ont besoin de repères pour négocier. Comment se positionner face à des industriels affirmant que des prix insuffisants nuiraient aux recherches et aux innovations susceptibles d'améliorer le bien-être de la population ? De fait, il est nécessaire de définir des critères qui permettraient aux industriels d'anticiper les seuils de prix acceptables pour une décision de remboursement par l'assurance maladie. En outre, les critères actuels de coût par Qaly sont critiquables sur le plan éthique. Aussi travaillons-nous sur des critères qui intègrent les préférences des individus et les conséquences d'une admission au remboursement en termes de redistribution.

Mais les plus grandes difficultés sont pour demain. Dans une dynamique de médecine personnalisée, les traitements innovants reposeront probablement sur des molécules ciblant des franges étroites de patients. Leurs critères d'admission au remboursement seront encore plus difficiles à négocier, et à anticiper par les industriels.



## Pour une modernisation de la régulation du prix du médicament

**Eric Baseilhac**

**Directeur des affaires économiques et internationales, Les entreprises du médicament (Leem)**

La régulation est justifiée dans un secteur comme le médicament, où la demande est solvabilisée par la solidarité nationale. Toutefois, les modalités actuelles de régulation ne sont pas adaptées à la vague d'innovation que nous connaissons. Une telle période requiert de l'anticipation, exercice difficile pour le régulateur. Elle impose d'innover dans les modes de financement et de faire preuve de souplesse. Or le régulateur, face au tsunami budgétaire qu'est susceptible de causer l'innovation, tend plutôt à rigidifier le système.

### Un cadre de régulation inadapté dans le temps et dans l'espace

Une innovation de santé est très coûteuse dans l'immédiat, et produit des effets systémiques à moyen et long termes sur l'économie et l'organisation des soins. A son égard, le régulateur devrait adopter une focale de moyen et long termes. Au contraire, la loi de finances de la sécurité sociale semble atteinte d'une myopie annuelle. Prenons le cas emblématique du sofosbuvir. Il a certes représenté une dépense exceptionnelle de 800 millions d'euros (600 millions après remises) en 2014. A un horizon de dix à quinze ans toutefois, cette innovation induira l'éradication presque totale de l'hépatite C. Quelle plus grande économie que celle-ci ? Comment faire en sorte que le régulateur en tienne compte ?

Le Leem a démontré que les innovations susceptibles d'arriver sur le marché à un horizon de cinq ans auront un fort impact sur les organisations. La transformation d'une chimiothérapie injectable en thérapie orale, par exemple, entraîne d'indéniables économies sur l'organisation des soins hospitaliers. Là encore, l'efficacité transversale suscitée par l'innovation thérapeutique semble invisible au régulateur, qui continue de raisonner par silo.

La France fonctionne en régime de sous-investissement à l'égard des innovations thérapeutiques. L'Ondam croîtra de 2,5 % en 2019. En son sein, le médicament, secteur le plus porteur d'innovation, est régulé au taux de 0,5 %. Ce n'est pas raisonnable. Au Royaume-Uni, entre autres exemples, ce taux est de 2 %. Notre fonctionnement entretient la théorie, pourtant obsolète, selon laquelle la régulation du prix des produits matures permet de financer les produits nouveaux. Cette régulation à enveloppe fermée n'est plus pertinente, car elle est à rendement décroissant : le panier des médicaments nouveaux, nécessitant des financements, croît plus vite que le panier des médicaments anciens servant à financer les premiers.

L'industrie pharmaceutique se porte très bien, certes, mais sous le poids d'une régulation excessive en France elle ne se voit pas offrir les conditions d'une pleine compétitivité de notre pays. Cela fait peser un risque sur les entités de fabrication de médicaments situées sur notre territoire.

Autre effet pervers et dramatique, le système actuel d'enveloppe fermée fait du délai d'accès au marché la variable passive de la régulation. En France, 530 jours séparent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la publication du prix au Journal officiel. A cet égard, la France se place au 18e rang européen. Les autorisations d'utilisation (ATU), visant les cas les plus graves, ne permettent qu'à 13 % des populations cibles d'accéder aux innovations trois mois en moyenne avant l'AMM. Au Royaume-Uni ou en Allemagne, 100 % des patients en bénéficient dès l'AMM.

#### Pour une innovation dans les modalités de financement

Comment s'extraire de la logique consistant à baisser le prix des médicaments les plus anciens pour financer les innovations ? Tout d'abord, les médicaments biosimilaires représenteront une manne d'économie considérable, qui devrait permettre de couvrir le surcoût des innovations en oncologie. Les leviers du bon usage du médicament et de la pertinence des soins pourraient aussi être actionnés. Une expérimentation du Leem a ainsi prouvé qu'un usage optimisé du médicament chez les sujets âgés pouvait générer plusieurs centaines de millions d'euros d'économies par an.

Des économies pourraient en outre être réalisées dans l'organisation des soins, et contribuer à financer les futures innovations – d'autant que celles-ci auront pour la plupart des impacts considérables sur les parcours de soins. Selon une étude du Leem, les nouveaux traitements du cancer de la prostate provoqueront, à horizon de cinq ans, une diminution de 10 % à 15 % des coûts directs de prise en charge de la maladie. De telles perspectives obligent à procéder à des réorganisations. Celles-ci sont d'autant plus nécessaires que les progrès dans le traitement des cancers auront pour effet de rendre chroniques des maladies auparavant mortelles. Or le principal enjeu budgétaire des maladies chroniques réside dans l'organisation des soins.

Depuis 2014 et l'épisode du sofosbuvir, les lois de finances de la sécurité sociale sont perlées d'articles posant des verrous sur des sujets très circonstanciés – citons les « enveloppes W » pour le traitement de l'hépatite C. C'est tout l'inverse qu'il faudrait faire. Nous entrons dans une période de complexité des innovations médicales. A des innovations de natures très diverses doivent répondre des solutions économiques tout aussi diversifiées. A titre d'exemple, certaines innovations « chronicisent » les maladies et demandent de se préoccuper du coût de l'organisation des soins. D'autres innovations guérissent : elles représentent un coût immédiat majeur et une valeur de long terme, et impliquent de réfléchir à l'étalement de la charge.

Jusqu'à présent, les systèmes ont cherché à refuser le risque lié à l'incertitude. Le régulateur devra apprendre à inverser son regard. En effet, la performance d'une thérapie génique ou cellulaire, lorsqu'elle est mise sur le marché, est consubstantielle de son niveau d'incertitude. Soit le régulateur continue de voir dans l'incertitude une barrière, et l'on cessera d'innover ; soit il considère que l'incertitude est une occasion d'ouvrir la négociation. Nous pourrions alors mettre en place des systèmes continus d'évaluation de la performance, en vie réelle.

Autre défi, les médicaments pluri-indications se développent à mesure que la recherche se déporte en amont des mécanismes physiopathologiques. Un médicament peut ainsi être efficace contre des pathologies inflammatoires chroniques et contre le cancer. Il faudra par conséquent inventer des systèmes de prix par indication pour un même médicament.

### Préserver une politique conventionnelle souple

Notre contexte d'innovation appelle des mécanismes de régulation fondés sur la souplesse et sur une politique conventionnelle, plutôt que sur une loi figée. En France, une politique conventionnelle a été mise en place en 1994 dans le domaine du médicament. Jamais elle n'a été autant menacée que ces dernières années, par peur du tsunami budgétaire que pourrait engendrer l'innovation. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 a créé un article 98 inscrivant noir sur blanc les critères de régulation du médicament. Quelle perte de souplesse ! Hier, la politique conventionnelle donnait la primauté au contrat et assurait une élasticité permanente. L'accord-cadre était supplétif d'une loi assez muette. Demain, l'accord-cadre risque de fixer les modalités d'application du cadre légal. Ce serait un contresens au regard de la souplesse dont la régulation aura besoin pour accueillir des innovations.

## Un régulateur pas comme les autres

**Maurice-Pierre Planel**

**Président du Comité économique des produits de santé**

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) n'est pas une autorité indépendante, mais une commission placée sous la tutelle du gouvernement et ayant pour mission de fixer le prix des produits de santé. Il est composé de représentants de structures ayant une compétence en matière de médicament : directions d'administrations centrales (ministères de la Santé et de l'Economie), caisses d'assurance maladie et organismes de santé complémentaires. Le CEPS n'est pas une structure d'expertise sanitaire, et n'a aucun pouvoir en matière de sécurité ou d'évaluation. Il se range aux analyses rendues par la Haute Autorité de santé (HAS) et les agences française et européenne chargées de délivrer les AMM.

### Du coût de production à la valeur thérapeutique

Quels critères le régulateur doit-il mobiliser pour fixer un prix administré ? Historiquement, une première réponse fut de prendre en compte les coûts de production et de les majorer par des frais administratifs, l'inflation et une prime à l'innovation. Ce système a fonctionné jusqu'au milieu des années 60, voire jusqu'au début des années 80. Il y a été mis fin pour trois raisons. Tout d'abord, cette logique n'incitait pas à l'innovation et pouvait générer des rentes. Ensuite, elle était inflationniste : il suffisait de majorer les coûts de production pour obtenir un prix élevé. Enfin, ce système valait dans une économie nationale administrée où les industriels avaient l'habitude de discuter avec le gouvernement et de communiquer des informations. Le basculement dans une industrie mondialisée a changé la donne.

Le système actuel date de 1999, et il me semble justifié d'interroger la pertinence d'une politique publique ayant 20 ans d'âge. Depuis 20 ans, le critère principal de fixation du prix d'un médicament est sa valeur thérapeutique : qu'apporte ce produit par rapport à ceux qui existent déjà ? Il s'agit là d'une valeur médicotéchnique. En la matière, le CEPS se fonde sur les avis de la HAS. La valeur médicoéconomique, en revanche, peine à émerger dans la négociation.

La loi stipule que la fixation du prix d'un médicament doit tenir compte de sa valeur thérapeutique, de la population et des conditions réelles d'utilisation. A travers le critère d'amélioration du service médical rendu, la HAS détermine si un médicament est innovant au regard de l'existant. Elle précise également l'indication visée par ce produit et sa population cible. Le CEPS n'a pas à s'écarter de ces avis.

Comme l'a souligné Eric Baseilhac, le prix du médicament a fait l'objet d'une importante activité législative ces dernières années, notamment pour une raison d'urgence. L'Etat se trouvant démuni face à la vague d'innovation représentée par les nouveaux traitements de l'hépatite C a dû mettre en place de nouvelles modalités de régulation pour encadrer la négociation. Il a fixé un plafond de dépenses au-delà duquel les laboratoires devaient rembourser le chiffre d'affaires réalisé. En aucun cas ceci n'a entraîné un rationnement des soins de l'hépatite C. Entre 2014 et 2020, 15 000 à 20 000 patients ont été soignés chaque année pour une hépatite C. Or, 15 000 personnes ont été soignées la première année du sofosbuvir, en ATU. Ce volume correspondait peu ou prou au nombre de

consultations d'hépatologie disponibles à l'hôpital. Indépendamment de la question du coût, le système n'était pas capable de prescrire davantage.

Le CEPS n'est pas un acheteur, et n'a pas non plus la capacité de refuser l'entrée d'un produit sur le marché. Dès lors qu'un médicament répond aux critères légaux, le CEPS doit négocier son prix. Deux situations se présentent à cet égard. Soit le produit n'apporte rien par rapport à l'existant – ce qui ne signifie pas qu'il est inutile –, et il doit être moins cher que ses concurrents. Soit il est innovant, et il bénéficie d'un premium.

En France, le prix d'un médicament tend à baisser tout au long de sa vie. La logique de régulation qui prévaut depuis 2004-2005 est celle d'une enveloppe fermée que l'on vide par le bas en réduisant le prix des médicaments établis, pour la remplir par le haut avec des produits innovants. Toutefois, le prix évolue beaucoup plus rapidement aujourd'hui qu'il y a quinze ans, y compris pour les produits innovants. Le prix public des traitements de l'hépatite C a ainsi chuté de plus de moitié depuis 2014, et les nouvelles molécules d'oncologie ont vu leur prix baisser après douze mois de commercialisation.

### Une stabilité de la dépense

Comment démontrer que le prix d'un médicament est trop élevé ? La question est éminemment complexe, si ce n'est insoluble. En fait, le prix du médicament est fixé par comparaison avec l'existant. C'est une valeur relative et non absolue. Une erreur dans une négociation précédente peut donc avoir de longues répercussions. Je suis toutefois porté à considérer que la régulation est bien menée, lorsque je constate que la dépense de médicaments remboursés en 2017 est légèrement inférieure à celle de 2011. Cette stabilité n'a pas empêché des évolutions au sein de l'enveloppe. Après le pic survenu en 2014 sous l'effet du sofosbuvir, la dépense en officine est redescendue en deçà de 30 milliards d'euros. A contrario, les dépenses en établissements de santé ont crû d'un milliard d'euros, pour atteindre 3,4 milliards. Les nouvelles molécules d'oncologie en sont probablement la cause – sachant toutefois que le médicament ne représente que 15 % de la dépense totale de traitement du cancer. L'effet prix est par ailleurs compensé par des effets de structure et de volume. Ainsi, les médecins ont tendance à prescrire des médicaments nouveaux, et donc plus chers. Nous savons également que certains médicaments sont prescrits hors indications remboursées.

### Comment évaluer l'innovation dans le temps long ?

Un certain nombre de maladies, de cancers notamment, deviennent chroniques sous l'effet de traitements innovants. Cela questionne la répartition de la valeur dans le temps. Longtemps, nous avons accepté de payer très cher des produits d'oncologie qui prolongeaient la vie quelques semaines, dans des conditions que nous jugerions peut-être inacceptables aujourd'hui. Les médicaments innovants offrent une survie plus longue et dans de bien meilleures conditions. De fait, les industriels vendront davantage de boîtes, plus longtemps. Cela justifie de répartir le chiffre d'affaires sur une période plus étendue.

Quelles nouvelles formes contractuelles peuvent permettre une telle répartition du risque, qui satisfasse les besoins de l'industriel – financer l'innovation – et ceux du régulateur – maîtriser les risques ? A titre d'illustration, la thérapie génique CAR-T cell, visant le lymphome à cellules B, nécessite le prélèvement de lymphocytes T chez le patient, suivi

de trois semaines de culture. Le traitement ne peut ensuite être injecté qu'au patient en question. Encore faut-il qu'il soit toujours en vie ! Cela équivaudrait, sinon, à payer pour un médicament qui ne sera pas dispensé. En outre, le régulateur ne peut pas étaler le paiement du prix sur la durée de vie du patient, pouvant atteindre un demi-siècle. Au-delà de 12 à 24 mois, il n'a plus de visibilité : le marché aura pu évoluer, et des concurrents auront pu surgir.. Et avec dix ans de recul, il peut s'avérer qu'un produit n'était pas aussi innovant qu'on pouvait le croire...

## Echanges avec la salle

Aujourd'hui, le débat public semble se concentrer davantage sur la qualité et la disponibilité des médicaments que sur leur prix.

### ***Eric Baseilhac***

Si demain, le prix des médicaments était fixé sur des considérants qui excluent la valeur, nous entrerions dans une négociation ayant pour seul objectif de réduire ce prix. La recherche exclusive de prix bas conduirait à importer des médicaments de pays pouvant présenter des failles de qualité. Elle conduirait à traiter avec des acteurs ayant des objectifs purement spéculatifs, et n'offrant pas de garantie de disponibilité.

### ***Maurice-Pierre Planel***

Les modèles économiques des laboratoires les font se recentrer sur des aires thérapeutiques plus restreintes. Ces industriels sont tentés de produire dans des pays à bas coût, ce qui peut induire des ruptures d'approvisionnement liées à des questions de sécurité sanitaire.

## **Dans un monde globalisé, un prix fixé en France a-t-il un impact sur l'incitation à innover ? Si tel n'est pas le cas, est-il toujours pertinent de prendre en compte l'innovation dans la fixation du prix ?**

### ***Maurice-Pierre Planel***

Le marché français reste intéressant pour les industriels car il donne accès à tous les patients, indépendamment du prix, grâce à la couverture universelle.

### ***Brigitte Dormont***

Les grandes entreprises du médicament ont une assise mondiale et solvabilisent leurs recherches sur des marchés plus larges que la France. Il n'en reste pas moins important de tenir compte de la valeur de l'innovation dans la fixation du prix. Notre collectivité a une disposition à payer un médicament au regard de ce qu'il lui apporte. Une bonne évaluation médicoéconomique doit ainsi intégrer la désirabilité du produit et les effets de redistribution d'un remboursement.

### ***Eric Baseilhac***

La valeur est une puissante incitation à l'innovation. Si nous manquons d'antibiotiques aujourd'hui, c'est parce que la recherche en antibiothérapie s'est arrêtée, sous l'effet d'un signal défavorable donné par les systèmes d'accès au marché. Pour autant, la valeur ne doit pas résumer le prix du médicament. La soutenabilité financière doit être intégrée au raisonnement, de même que l'assurance que tous les patients ayant besoin d'un traitement y auront accès. Enfin, à titre personnel bien sûr, je serais favorable à ce que les patients soient représentés au CEPS pour témoigner de la désirabilité d'un produit de santé.

