

LE PRIX DES MÉDICAMENTS INNOVANTS MENACE-T-IL L'ACCÈS AUX SOINS ?



Actes de l'Assemblée interassociative

Le prix des médicaments innovants menace-t-il l'accès aux soins ?

Matinée du 20 juin 2016

Sommaire

Mot d'ouverture	2
<i>Danièle DESCLERC-DULAC, Co-présidente du CISS.</i>	
Le circuit du médicament	4
<i>Magali LEO, Chargée de mission Assurance maladie au sein du CISS.</i>	
L'évaluation de la « valeur » d'un médicament	5
<i>Agnès BUZYN, Présidente de la Haute Autorité de Santé.</i>	
Les négociations conduisant à la fixation du prix des médicaments	8
<i>Jean-Patrick SALES, Vice-président du Comité économique de Produits de Santé (CEPS).</i>	
Peut-il y avoir des limites aux prix des médicaments ?	11
<i>Philippe LAMOUREUX, Directeur général des Entreprises du médicament (LEEM).</i>	
Les politiques de prix et de remboursement du médicament dans les pays étrangers	14
<i>Valérie PARIS, Economiste à la Division santé de l'Organisation de Coopération et de Développement économiques (OCDE).</i>	
Le modèle d'affaire de l'industrie pharmaceutique	17
<i>Pierre-Yves GEOFFARD, Directeur de la Paris School of Economics.</i>	

Mot d'ouverture

Danièle DESCLERC-DULAC

Co-présidente du CISS

Danièle DESCLERC-DULAC souhaite la bienvenue à tous les participants et souligne sa joie d'ouvrir cette journée qui a mobilisé l'équipe du Collectif Interassociatif sur la Santé et les associations nationales et régionales depuis plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Il s'agit d'une mobilisation sans précédent pour un défi colossal : permettre l'accès de tous aux traitements innovants dans un contexte de contrainte forte sur les comptes sociaux.

Le choc qu'a constitué le prix concédé à une molécule dans le traitement de l'hépatite C pour beaucoup un véritable coup de tonnerre. Personne n'aurait sans doute proposé une assemblée interassociative sur le prix des médicaments innovants et la menace que ces prix toujours plus élevés représentent pour l'accès au traitement pour tous avant l'arrêté du 18 novembre 2014 qui a fixé le prix de Sovaldi à 41 000 euros pour trois mois de traitement. Ce n'est pas parce qu'il n'existait pas de médicament fort coûteux par le passé, mais parce que jusqu'à présent, un équilibre permettait de concilier l'accès de tous les malades, y compris les personnes atteintes de pathologies rares aux traitements innovants tout en garantissant des prix attractifs pour les industriels qui investissent dans la recherche.

En 2014, il aurait fallu se réjouir de l'arrivée sur le marché d'un médicament prometteur pour le traitement de l'hépatite C qui touche près de 300 000 personnes en France. Le Sofosbuvir éclaire enfin l'avenir des malades soignés avec des traitements extrêmement lourds, aux nombreux effets secondaires, qui ont brisé des milliers de destins. Pourtant, la fête a été gâchée. Fort de l'acquisition de cette molécule et de son impact sur le plan individuel et collectif, le laboratoire Gilead a obtenu un prix qui a choqué bien au-delà du seul cercle des patients concernés.

Pendant plusieurs semaines, l'Etat et l'assurance maladie ont cherché un consensus satisfaisant à la fois les intérêts de l'industrie et la soutenabilité des dépenses au mépris toutefois de l'égalité d'accès aux soins. Seuls certains malades, au grade de fibrose le plus élevé, ont pu accéder au traitement alors qu'à un prix plus faible, toutes les personnes concernées auraient pu être traitées. Les actions des associations ont été exemplaires. C'est sous leur pression qu'un arrêté ministériel vient d'élargir le cercle des potentiels bénéficiaires de ce traitement. Leur mobilisation pour l'accès de tous au traitement a été confondue par certains avec les intérêts du laboratoire qui ne demandait pas mieux que de traiter tous les malades. D'autres ont cherché à dés-



tabiliser les associations en dénonçant leurs outrances et leur manque de discernement.

Aujourd'hui, le CISS est rassemblé pour faire entendre la voix des acteurs associatifs. Le médicament n'est pas un gadget à la mode ou le caprice d'un pays riche. Il constitue pour beaucoup la vie et l'espoir d'une meilleure qualité de vie, et parfois la certitude d'une guérison. De nombreuses molécules arrivent sur le marché, notamment pour lutter contre le cancer, avec des promesses d'augmentation de la durée de la vie. La France va-t-elle, dans ce domaine, sélectionner les malades pour que la dépense reste compatible avec la contrainte budgétaire comme elle l'a fait pour l'hépatite C pendant une si longue année ? Existe-t-il d'autres solutions que celle de la sélection des malades ? La pertinence des soins n'offre-t-elle pas des marges de manœuvre ? Une telle stratégie produira-t-elle des effets rapides compatibles avec la course aux prix élevés qui vient de s'engager ?

Les objectifs de rentabilité économique des laboratoires les poussent à réclamer des prix élevés. Nul ne sait quel prix ils réclameraient pour un médicament guérissant le sida. Le Canada vient de renoncer à négocier le prix d'un médicament réclamé à 460 000 dollars, estimant que son système de couverture sociale ne pouvait pas suivre. Cette problématique n'appartient pas au futur. C'est aujourd'hui que les pouvoirs publics doivent affirmer leur seuil de tolérance et que les experts du médicament doivent agir en responsabilité, notamment pour l'immunothérapie dont les prix incitent les médecins eux-mêmes à s'indigner.

Le Collectif Interassociatif pense que les médicaments ne peuvent pas constituer un outil de spéculation, que les malades doivent être entendus et respectés en tant que parties prenantes, que négociation ne veut pas dire chantage. Le CISS a toujours proclamé son attachement à l'égalité d'accès de tous aux trai-

tements, y compris aux traitements innovants. C'est la raison pour laquelle il propose une journée innovante, puisque toutes les personnes présentes sont invitées à participer activement au débat.

En conclusion, Danièle DESCLERC-DULAC remercie l'ensemble des participants pour leurs contributions et leur engagement au service de l'accès aux soins pour tous dans de bonnes conditions. Elle remercie également les prestigieux intervenants qui éclaireront l'assistance sur le processus d'évaluation du médicament et de son prix, en France comme à l'étranger.



Le circuit du médicament



Magali LEO,

Chargée de mission Assurance maladie au CISS

Magali LEO présente le circuit extrêmement complexe du médicament.

Le processus administratif du médicament en ambulatoire commence par une évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament réalisée par l'ANSM. Celle-ci est compétente pour les demandes concernant la mise sur le marché de médicaments limités au territoire national. Lorsque le professionnel sollicite une autorisation auprès de plusieurs Etats membres, cette évaluation est effectuée par l'Agence européenne du Médicament. C'est le cas de la plupart des médicaments aujourd'hui.

Lorsque la balance bénéfice/risque est positive, le médicament reçoit une autorisation de mise sur le marché (AMM). Si le laboratoire ne demande pas de remboursement par l'assurance maladie, le médicament est commercialisé selon un prix libre. Le laboratoire peut aussi formuler une demande de remboursement auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS). La HAS évalue le service médical rendu et l'amélioration de ce service. C'est sur la base de ces indicateurs que le prix du médicament et son taux de remboursement sont fixés. Le prix est fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS) au terme d'une négociation conventionnelle entre l'Etat, l'assurance maladie et le laboratoire pharmaceutique selon plusieurs critères, dont l'amélioration du service médical rendu (ASMR). C'est l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie) qui fixe le taux de remboursement dans le cadre d'une fourchette arrêtée par décret. Une fois fixé, le prix et le taux de remboursement sont publiés au Journal officiel et le médicament peut alors être commercialisé.

Il existe un processus spécifique pour les médicaments innovants. Ces médicaments bénéficient généralement d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) avant leur autorisation de mise sur le marché. Ils arrivent donc de manière précoce sur le marché, car ils répondent à un besoin spécifique. Il existe des ATU de cohorte, accordées à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'une demande d'AMM. L'ATU nominative bénéficie à un patient, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est accordée si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Ces ATU sont délivrées par l'ANSM pour une durée déterminée qui ne peut dépasser un an renouvelable. Les médicaments peuvent être administrés aux patients hospitalisés. Leur financement peut alors être pris en charge par une enveloppe MERRI au titre des missions d'Enseignement, Recherche, Référence et Innovation. Les médicaments peuvent aussi être vendus au public par des pharmacies hospitalières autorisées. Dans ce cas, ils sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

La délivrance d'une AMM par l'ANSM marque la fin de l'ATU. L'avis de la HAS est alors requis. La commission de la transparence analyse le SMR et l'ASMR. La commission d'évaluation économique de santé publique (CEESP) donne également son avis. Le médicament est ensuite inscrit sur la liste en sus ou financé en intra-GHS si son prix le permet. Durant toute cette procédure, le médicament est vendu à l'établissement au prix fixé par le laboratoire. Une fois le prix arrêté et publié au JO, s'il est inférieur au montant demandé par l'industriel, le CEPS peut exiger du laboratoire le versement, sous forme de remise, de tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur la base du prix libre et celui qui aurait résulté de l'utilisation du tarif fixé par le CEPS.

L'évaluation de la « valeur » d'un médicament



Agnès BUZYN,

Présidente de la Haute Autorité de Santé

Agnès BUZYN souligne qu'il n'est pas simple d'évaluer le médicament.

Aujourd'hui, en France, aucune personne ne peut se voir refuser l'accès à un médicament innovant en raison de son prix. Notre système de santé permet une équité d'accès aux médicaments innovants. L'âge peut en revanche faire la différence entre certains patients. Étonnamment, les enfants accèdent aux médicaments innovants beaucoup plus tardivement que les adultes, notamment en cancérologie. Les laboratoires ont en effet peur de s'engager dans les développements en pédiatrie, redoutant des effets secondaires graves. Il s'agit aussi de niches, avec peu de malades, ce qui freine la Recherche & Développement dans cette population.

Aussi, le débat d'aujourd'hui constitue un débat d'anticipation des problèmes qui risquent de survenir du fait de la progression extrêmement rapide du prix des médicaments. S'il faut se réjouir des progrès constatés, cela ne veut pas dire que l'envolée des prix est justifiée.

La HAS fait partie des agences HTA (Health Technology Assessment) qui évaluent la valeur ajoutée des produits de santé. En Europe, des agences évaluent pour chaque pays la valeur ajoutée des médicaments et permettent la prise en charge et la fixation des prix par les autorités en charge de la régulation avec les industriels. Aux États-Unis, il n'existe pas d'équivalent. La FDA accorde l'autorisation de mise sur le marché, mais le prix est négocié librement avec les assurances privées. Or bien souvent, le prix américain sert de base à la négociation du prix européen.

La HAS mène deux types d'évaluation : une évaluation médicale et une évaluation médico-économique. Au Royaume-Uni, le NICE suit le même processus. L'agence allemande, en revanche n'évalue que la valeur ajoutée médicale, sans mesure de l'efficacité du médicament à l'entrée sur le marché. Le NICE fixe par ailleurs un seuil permettant l'intégration dans le panier de soins de l'ordre de 30 000 £ par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie, sauf exception. Tous les médicaments anti-cancéreux dépassent très largement ce seuil, Le Royaume-Uni a ainsi mis en place un fonds spécial, le Cancer Fund, pour prendre en charge les médicaments trop coûteux, mais cet organisme a été amené à supprimer 17 médicaments de la liste des médicaments remboursés l'an dernier. Si une évaluation médico-économique est désormais prise en compte en France lors de la négociation de prix, il n'existe pour autant pas de tels seuils d'acceptabilité. L'évaluation d'efficacité réalisée par la HAS permet au Comité économique des produits de santé de disposer d'éléments complémentaires objectifs pour négocier le prix du médicament.

Lorsque le médicament obtient son autorisation de mise sur le marché, il fait l'objet d'une évaluation par la commission de la transparence sur sa valeur ajoutée sur le plan médical. Le service médical rendu (SMR) prend en compte cinq éléments : l'efficacité du médicament et sa tolérance, s'il est donné à être curatif, préventif ou symptomatique, l'intérêt de santé publique (c'est le cas des médicaments contre l'Alzheimer, par exemple), la gravité de la maladie, sa place dans la stratégie thérapeutique. Ce SMR peut être important, modéré, faible ou insuffisant, ce qui permet de déterminer le taux de remboursement. Insuffisant, le médicament ne sera pas remboursé. Important, il sera remboursé à 65 % et faible, il ne le sera qu'à hauteur de 15 %. Le SMR permet de définir le panier de soins remboursable.

La deuxième évaluation porte sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Elle prend en compte les comparateurs pour vérifier si le nouveau médicament apporte un bénéfice par rapport aux médicaments qui existent déjà (appréciation du progrès thérapeutique). C'est notamment en fonction de cette évaluation cotée de 1 à 5 qu'est négocié le prix du médicament par le CEPS. Un médicament avec une ASMR 1 pourra prétendre à un prix plus important qu'un médicament avec une ASMR 5 qui ne présente guère d'intérêt par rapport aux médicaments préexistants. Par ailleurs, si le médicament a revendiqué une ASMR de 1 à 3, et s'il est susceptible d'avoir un impact important sur les dépenses d'assurance maladie (notamment si le chiffre d'affaires annuel du laboratoire est évalué à plus de 20 millions d'euros), ce médicament sera évalué par la commission d'évaluation économique (CEESP). Un ratio différentiel coût/résultat (RDCR) est alors calculé pour contribuer à la négociation du CEPS avec l'industriel.

L'ASMR et, le cas échéant, le RDCR sont mobilisés pour la fixation du prix. A titre d'exemple, si une nouvelle aspirine arrive sur le marché, elle obtiendra sans doute un bon niveau de SMR lui permettant d'accéder au panier de soins. Son niveau d'ASMR s'avérera en revanche très faible, puisqu'il existe déjà un grand nombre d'aspirines sur le marché et qu'elle n'apportera rien de plus. Dès lors, son prix restera très réduit.

Les modalités de décision de prise en charge et de fixation des prix des médicaments peuvent être différentes en France et dans les autres pays, parce que les stratégies de traitement, les paniers de soins, l'organisation des systèmes de soins et les attentes sociétales se révèlent différents d'un pays à l'autre. Ces divergences peuvent être troublantes, mais un médicament est évalué dans le cadre d'une stratégie générale. Pour autant, un travail est mené actuellement à l'échelle européenne pour harmoniser le premier temps de l'évaluation, c'est-à-dire l'analyse des études disponibles.

Les associations de malades et d'usagers sont représentées au sein des différentes commissions de la HAS qui évaluent les médicaments. La CEESP comporte depuis l'origine des représentants de patients et d'usagers. Depuis 2015, c'est également le cas pour la commission de la transparence et la CNEDIMTS qui évalue les dispositifs médicaux. Par ailleurs, la HAS réfléchit actuellement à une nouvelle modalité de prise en compte des attentes des patients avec un formulaire qui serait envoyé aux associations de malades pour recueillir leurs besoins. Une expérimentation devrait être menée sur le sujet en septembre.

Magali LEO signale que certains participants s'interrogent sur l'opportunité de réunifier l'évaluation de l'ASMR et du prix, voire les deux organisations chargées de ces évaluations dans une seule et même entité.

Agnès BUZYN précise que différentes mesures issues du rapport de Dominique Polton visent à améliorer la compréhension de l'évaluation. L'une d'elles consisterait à réunir SMR et ASMR en un seul indicateur et à intégrer dans un même avis l'évaluation du service médical rendu et l'évaluation médico-économique. Dès septembre, les avis de la commission d'évaluation économique et de santé publique seront mis en ligne dès qu'ils seront rendus. Pour autant, l'évaluation scientifique et la négociation du prix constituent deux missions différentes. Seule l'Italie a réuni le temps scientifique et le temps de la négociation.

Magali LEO demande de quelle façon la qualité de vie des patients est prise en compte dans l'évaluation de la HAS.

Agnès BUZYN répond que la HAS évalue l'ASMR sur la base du dossier d'AMM du laboratoire. Elle peut prendre en compte une qualité de vie supérieure apportée par un médicament, mais elle doit disposer de données de qualité de vie pour pouvoir les inclure dans son évaluation médicale. Dans l'évaluation médico-économique et la mesure de l'efficacité, ce critère présente une importance majeure. La plupart des résultats sont présentés en coûts / Qaly, c'est-à-dire en coût / année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie.

Magali LEO s'enquiert des grandes différences entre SMR et ASMR.

Agnès BUZYN rappelle que la France constitue le seul pays à disposer de deux indicateurs séparés, le service médical rendu donnant un avis intrinsèque sur le fait que le médicament est efficace, pas trop toxique et répond à un besoin et l'ASMR s'interrogeant sur l'apport de ce médicament par rapport aux médicaments existants. Cette distinction demeurera indispensable tant qu'il existera différents taux de remboursement.

Magali LEO demande des précisions sur le rôle de la CEESP et sur la portée de ses avis.

Agnès BUZYN explique que la CEESP mesure le RDCR, la valeur d'efficacité, c'est-à-dire le prix d'une année de vie gagnée en bonne santé. Ce ratio joue un rôle majeur dans la négociation du prix par le CEPS. Les médicaments contre l'hépatite C se révèlent extrêmement coûteux, mais ils s'avèrent très efficaces lorsqu'ils sont donnés à des patients au stade F3 ou F4. Pour le traitement des patients au stade F0 ou F1, le calcul d'efficacité sera très probablement différent. La valeur d'efficacité peut être très différente selon les indications ou les populations pour un même produit. Cela pourrait donc permettre de négocier un prix par indication, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

François PESTY, *Expert-Conseil en organisation, informatisation et automatisation du circuit du médicament*, souligne que l'évaluation du médicament pâtit de l'absence d'études comparatives et de l'utilisation de critères de choix subrogés, c'est-à-dire indirects. Sur l'hépatite C, un seul médicament à ce jour a démontré l'association entre une réponse virologique soutenue et la réduction de la mortalité d'origine hépatique ou de l'incidence des carcinomes. Aujourd'hui, l'EMA a lancé une procédure d'évaluation, compte tenu des réactivations d'hépatites C fréquentes et des récives à six mois chez 30 % des patients de carcinomes hépatocellulaires. Il estime que l'on accepte aujourd'hui trop facilement de l'industrie l'affirmation de l'efficacité d'un médicament.

Agnès BUZYN confirme que d'une indication à l'autre, l'efficacité d'un médicament peut se révéler très différente.



Les négociations conduisant à la fixation du prix des médicaments



Jean-Patrick SALES,

Vice-président du Comité économique de Produits de Santé (CEPS)

Jean-Patrick SALES observe que ce sujet, qui apparaît dans le débat public à l'occasion de l'arrivée des médicaments contre l'hépatite C ou l'oncologie, se révèle complexe et fait l'objet de nombreuses critiques quant à son opacité. Ce n'est pas forcément le prix qui est inquiétant, mais son impact sur le système de santé et sa soutenabilité à court, moyen ou long terme.

Le médicament n'est peut-être pas un bien de consommation comme un autre. Lorsqu'elle achète un téléviseur, une personne conduit un raisonnement intégré entre ce qu'elle accepte de payer, ce qu'elle espère obtenir, ce qui existe et ce dont elle va profiter. Le médicament, c'est tout sauf cela. Celui qui le choisit ne le prend pas et ne le paie pas ; celui qui le paie ne le choisit pas et ne le prend pas ; celui qui le prend ne l'a pas choisi et ne le paie pas. Cette déconnexion des acteurs justifie l'existence de mécanismes de régulation externes.

En outre, le prix ne constitue pas le seul déterminant de la dépense. L'usage doit également être pris en compte.

Sur les quinze dernières années, trois effets ont été identifiés :

- **l'effet prix** est négatif depuis plusieurs années, démontrant que les prix baissent ;
- **l'effet boîte** est lui aussi négatif, démontrant que le nombre de boîtes vendues diminue aussi ;
- **l'effet structure** qui matérialise le déplacement de la prescription vers des produits plus coûteux. Ce seul effet positif parvient à neutraliser les deux effets négatifs précédents.

Aujourd'hui, les dépenses restent stables, parce qu'elles sont maîtrisées par de multiples mécanismes.

Le CEPS couvre les médicaments remboursables en ville et certains médicaments pris en charge à l'hôpital, ceux inscrits sur les listes en sus rémunérés en plus du séjour et remboursés par l'assurance maladie à l'établissement et ceux qui sont rétrocédés. En revanche, les médicaments faisant l'objet d'une ATU et les médicaments intra-GHS que l'hôpital achète directement et sur lesquels il est rémunéré en fonction des séjours ne sont pas vus par le CEPS, de même que les médicaments non remboursables.

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) constitue le premier acteur de la chaîne. Cette agence d'autorisation et de contrôle délivre une autorisation de commercialiser un médicament. Pour obtenir cette AMM, il faut seulement montrer que le médicament marche et n'est pas toxique. L'agence joue également un rôle très fort en matière de sécurité sanitaire, contrôle des sites de production, recherche clinique, etc. La Haute Autorité de santé délivre deux indicateurs capitaux : le SMR qui permet de faire entrer le médicament dans le panier de soins remboursable et de déterminer son taux de remboursement et l'ASMR qui représente le progrès apporté par le médicament. La HAS délivre un avis d'efficacité très méthodologique sur les études qu'ont mises en œuvre les industriels pour prouver l'efficacité des médicaments ayant une ASMR supérieure à 3 et un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie. Si l'efficacité n'est pas démontrée avec rigueur, une réserve majeure peut être émise, compromettant un certain nombre de garanties.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est un organisme interministériel et interinstitutionnel créé en 1997 sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Dans

les années 1960, le processus d'évaluation était assuré par une seule et même entité. Progressivement, l'évaluation scientifique et la fixation du prix ont été séparées. Ces fonctions ont ensuite été externalisées du ministère pour être placées dans des entités plus indépendantes.

Le CEPS est composé d'un président et de deux vice-présidents. Il regroupe des représentants des services de l'Etat, des caisses d'assurance maladie et d'un représentant des organismes d'assurance complémentaire. Au gré des sujets, d'autres administrations peuvent être associées aux réunions. Le CEPS a pour mission de contribuer à l'évaluation de la politique du médicament et de mettre en œuvre les orientations ministérielles pour fixer le prix des médicaments, suivre les dépenses et mettre en œuvre la régulation financière. Pour ce faire, il conclut des conventions avec les entreprises du médicament portant sur le prix, les engagements concernant le bon usage des médicaments, les volumes de vente. Ces conventions s'appuient sur un accord-cadre triennal dont le dernier a été signé avec le LEEM en janvier 2016. La doctrine du CEPS vise à assurer un accès rapide de tous les malades aux médicaments innovants, éviter toute dérive dans l'emploi du médicament, augmenter la rationalité de la dépense publique, promouvoir le bon usage, maintenir et développer l'industrie pharmaceutique en France, et mettre en œuvre une régulation des dépenses de médicament.

L'activité du CEPS est encadrée très précisément à la fois par la loi et l'ONDAM, expression de la prédisposition à payer de la société, les orientations des quatre ministres, l'accord-cadre avec les entreprises du médicament et, pour chaque entreprise, une convention spécifique précisant les conditions de prix et engagements produit par produit. Les conditions de fixation du prix sont définies à l'article L.162-16-4 du Code de la sécurité sociale. Elles tiennent à l'amélioration du service médical rendu, aux prix des médicaments à même visée thérapeutique et aux volumes de vente prévus ou constatés ainsi qu'aux conditions prévisibles et réelles d'utilisation. Le CEPS manipule donc essentiellement des informations publiques. Seules sont confidentielles les prévisions de vente des entreprises.

La fixation conventionnelle des prix figure dans la loi. La convention apparaît finalement comme le moyen le moins néfaste et le plus sûr juridiquement de bâtir solidement le prix. En outre, elle permet de fixer des engagements adaptés. Le CEPS a donc pour mission d'animer une dynamique conventionnelle avec les entreprises. La Directive « Transparence » fixe à 180 jours le délai qui doit s'écouler entre le dépôt d'un dossier à la commission de la transparence et la parution du prix au Journal officiel. Or le processus prend du temps, surtout pour les médicaments complexes, et rien ne permet aujourd'hui de les raccourcir de façon

notable. Le CEPS délibère sur la base des différents avis et formule une première proposition de prix. S'engage alors une navette avec l'industriel concerné pour faire converger le prix attendu par l'administration et le prix espéré par l'industriel. En cas d'échec des négociations, le CEPS peut fixer le prix de manière unilatérale, ce qui reste rare, ou l'entreprise concernée peut décider de ne pas commercialiser le produit.

Pour fixer le prix, le CEPS prend en compte :

- la valeur ajoutée thérapeutique du produit ;
- le prix des produits comparables ;
- les conditions prévisibles d'utilisation et les volumes de vente ;
- et, quand il existe, l'avis médico-économique de la CEESP.

Ce dernier critère n'est pas encore parfaitement rodé, d'autant qu'il n'existe pas de valeur seuil permettant de fixer un prix en fonction d'un RDCR (Ratio différentiel cout résultat). Dans la majorité des pays qui l'utilisent, l'évaluation médico-économique contribue en fait, avant tout, à la décision de remboursement, mais ce n'est pas le cas en France.

Le CEPS doit se référer aux prix européens des médicaments innovants dont l'ASMR est élevée (1 à 3). Il tient compte de quatre Etats européens : l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne. Néanmoins, ce prix reste temporaire (5 ans) et peut être remis en cause pour toute extension d'indication, si les prix dans les Etats voisins évoluent ou si les volumes de ventes ne correspondent pas aux engagements de l'entreprise. Enfin, cette garantie ne porte que sur le prix public et non sur le prix net. Cette référence aux prix européens soulève une difficulté pour le CEPS qui souffre d'une asymétrie d'information. Le CEPS connaît très mal les mécanismes mis en œuvre dans les autres pays européens pour réguler les dépenses. Les industriels, en revanche, connaissent parfaitement ces éléments. Jusqu'à récemment, les innovations s'avéraient peu fréquentes et elles avaient servi de base aux revendications de prix. Aujourd'hui, les innovations se révèlent beaucoup plus importantes, mais les références externes ou historiques restent extrêmement élevées.

Face à des prix élevés, les conventions comportent des clauses permettant de diminuer le prix net. Il peut s'agir de clauses de posologie, de volumes, voire de clauses de performance, l'atteinte d'un indicateur clinique permettant de déclencher une remise ou une évolution de prix. Pour les médicaments orphelins, le CEPS plafonne dans certains cas le chiffre d'affaires à un montant fixe, avec l'engagement de l'entreprise d'honorer les traitements de tous les patients supplémentaires. Ce type de mécanisme exige une convention fixée à l'issue d'une négociation. Le CEPS doit également déployer un programme très lourd et très ambitieux de baisse des prix pour libérer du « pouvoir

d'achat » au profit des innovations. Le chiffre d'affaires de certains médicaments peut être encadré par des clauses de volumes. Les contrats de performance nécessitent un système de recueil d'information sophistiqué afin d'enregistrer un indicateur clinique ou biologique et la remise dépend de l'atteinte de cet indicateur. Si le résultat n'est pas concluant, une baisse de prix peut être décidée.

Il existe d'autres mécanismes de régulation ; ils ne relèvent pas du CEPS, mais de la loi. Ainsi, la contribution L constitue une taxe assise sur la croissance du chiffre d'affaires global des entreprises du médicament. Elle a été déclenchée en 2009 et 2015 pour écrêter le surcroît de dépense. La contribution W est en vigueur depuis 2014 pour les médicaments de l'hépatite C. Enfin, la mise sous accord préalable gérée par l'assurance maladie permet de favoriser la pertinence d'une prescription en vérifiant l'activité du prescripteur.

Magali LEO s'enquiert du rôle des représentants d'usagers au sein du CEPS.

Jean-Patrick SALES répond que les usagers ne sont pas représentés au sein du CEPS, dont la composition est fixée par la loi. Néanmoins, ils sont désormais présents dans toutes les instances en amont. Leur participation au moment de la fixation du prix reste donc à construire.

Magali LEO signale qu'un participant propose de créer un *pool* du médicament innovant pour en fixer le prix au niveau européen.

Jean-Patrick SALES rappelle que la fixation du prix constitue une prérogative nationale. La difficulté tient au fait que les pays n'ont pas mis en place le même système de prise en charge ni la même garantie d'accès pour les patients. Un tel instrument pourrait donc s'avérer plutôt néfaste.

Magali LEO s'enquiert des raisons de la différence entre prix facial et prix réel.

Jean-Patrick SALES explique que l'impression d'opacité découle des garanties données aux entreprises de ne pas révéler les informations qui relèvent du secret industriel et commercial, respectant en cela les Avis de la CADA (Commission d'Accès aux Documents Administratifs). Sauf à ce que la loi change, ces données ne sont pas publiques. Quelques informations peuvent néanmoins être déduites du rapport d'activité du CEPS. Ainsi, en 2015, les remises s'élevaient à environ 500 millions d'euros pour une dépense globale de médicament de 27 milliards d'euros. Les dépenses de médicament sont aujourd'hui sévèrement tenues. Il faut saisir l'occasion de l'arrivée de nouveaux entrants extrêmement coûteux pour vérifier si les mécanismes restent adaptés ou s'ils doivent évoluer.

Magali LEO s'interroge sur l'opportunité d'importer les médicaments de pays où ils ont été négociés à un prix plus bas.

Jean-Patrick SALES observe qu'une pharmacie peut peut-être s'approvisionner à l'étranger. L'ANSM est le garant de la sécurité des produits qui circulent en France. Hors de France et hors d'Europe, la fiabilité du produit n'est plus assurée. La France exporte également de nombreux médicaments, dont certains font l'objet de très nombreux génériques. Certains pays restent très attachés à l'effet marque et à la garantie de sécurité qu'elle procure.

Un participant remarque qu'il achète ses voitures en Belgique depuis trente ans. Elles se révèlent tout aussi sûres et même mieux équipées. L'achat de médicaments vendus moins cher à l'étranger pourrait constituer une solution.

Jean-Patrick SALES note toutefois que cela ne vaut pas forcément pour tous les pays.

Thomas SANNIÉ, *Président de l'Association Française des Hémophiles (AFH)*, signale qu'à chaque fois que les associations de patients ont été associées dans le domaine de l'hémophilie, le prix des médicaments a baissé. La constitution d'un *pool* reste également une possibilité. Plusieurs pays d'Amérique centrale, par exemple, se sont associés pour acheter des facteurs anti-hémophilie qu'ils n'avaient pas les moyens d'acheter seuls. S'il existe une volonté politique sur des produits particulièrement innovants, la démarche peut se révéler pertinente.

Jean-Patrick SALES en convient.

Un participant souligne que la balkanisation des négociations ne profite pas aux systèmes, puisque les organismes ignorent tout de la procédure suivie dans les autres pays européens. Ce sont les industriels qui bénéficient de cette absence de partage d'information. Il ne s'agit pas d'aller acheter un médicament dans un autre pays où il se révèle moins coûteux, mais de conduire une démarche commune vis-à-vis des laboratoires. Aucune solution ne pourra être trouvée tant que l'information ne circulera pas.

Jean-Patrick SALES précise que ce type d'échanges n'a pas lieu actuellement, même de manière informelle. Il ne peut survenir sans des bouleversements politiques et techniques importants. Une initiative a été lancée au niveau du G7, mais la démarche est à construire.

Peut-il y avoir des limites aux prix des médicaments ?



Philippe LAMOUREUX,

Directeur général des Entreprises du médicament (LEEM)

Philippe LAMOUREUX observe que les premières interventions ont démontré l'extrême complexité de la chaîne administrative du médicament et fait apparaître que, contrairement aux idées reçues, les industriels ne fixent pas librement le prix du médicament. Les pays qui fixent des seuils constituent généralement des pays dans lesquels l'accès est restreint. Ainsi, le seuil sert à encadrer l'accès et non le prix. Un alignement avec les pays présentant un niveau de vie comparable, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Allemagne apparaît pertinent.

En revanche, un alignement avec l'ensemble des pays européens exigerait une approche globale, par exemple d'aligner aussi la fiscalité sur le médicament, car la France présente la fiscalité la plus défavorable d'Europe. Aujourd'hui, la France est exportatrice et les acteurs tirent profit d'un prix plus faible qu'ailleurs pour revendre les médicaments achetés en France sur le marché allemand. Enfin, les pays qui ont expérimenté les prix réels ont vite arrêté, car ceux-ci rigidifient la négociation et entraînent une inflation des prix.

Dans ce débat sur les prix des médicaments, les industriels éprouvent un sentiment de profonde injustice. L'immense majorité des médicaments est quand même disponible à un prix extrêmement bas. Pour 1 000 euros, une personne peut se protéger de 12 pathologies mortelles durant toute sa vie. Les inhibiteurs de la pompe à proton permettent de soigner un ulcère de l'estomac pour moins de 10 euros.

Le médicament constitue très souvent une solution peu coûteuse et très efficace pour le système de santé. Il représente aussi le poste le mieux maîtrisé de l'ONDAM. Le chiffre d'affaires des adhérents du LEEM ne cesse de diminuer depuis cinq ans, ce qui pose un problème pour la pérennité de cette activité industrielle privée. Le prix français se situe généralement dans la fourchette basse des cinq principaux marchés européens. Dans la moitié des cas, il correspond même au prix le plus bas. Le débat se concentre donc sur une infime partie du médicament, les médicaments de rupture. Les immunothérapies, par exemple, représentent 0,2 % des dépenses de santé. Il existe sans doute des solutions pour que ces traitements ne mettent pas en péril l'équilibre général du système de santé. Au cours du dernier mois, l'augmentation d'un point de la fonction publique hospitalière, l'enveloppe de 2 milliards d'euros pour les GHT et l'augmentation de deux euros de la consultation généraliste ont représenté l'équivalent de trois fois l'enveloppe consacrée aux traitements anticancéreux, sans qu'aucune de ces trois mesures ne soit contestable.

Le prix ne peut pas refléter que le coût. Le médicament est généralement issu d'un processus long et coûteux. Ces coûts ont plutôt tendance à augmenter, parce que les exigences des autorités de santé sont plus importantes et que le médicament est contrôlé tout au long de sa vie. Les coûts de R&D varient très fortement selon la classe thérapeutique et de nombreux critères qui ne reflètent pas la valeur thérapeutique du médicament, mais la taille de la structure. Il faut également tenir compte de la durée. Il faut deux fois plus de

temps pour mettre au point un nouveau médicament qu'un Airbus. En moyenne, les dépenses de R&D vont s'accumuler pendant 11 ans et demi. Enfin, le médicament est issu d'un processus risqué. Sur 100 molécules qui partent en essai clinique de phase 1, 93 échouent avant d'arriver sur le marché. Sur les 7 autres, beaucoup obtiennent des ASMR 4 ou 5 sans valorisation économique. Fixer la valeur d'un médicament en fonction de son coût reviendrait donc à récompenser la recherche la moins efficace ou la plus coûteuse. Le prix doit rester fixé sur la base de la valeur thérapeutique d'un produit. Il faut améliorer la lisibilité et la prévisibilité de ce système, comme le recommande le rapport Polton.

Le prix d'un médicament ne retrace par ailleurs pas la valeur passée, mais future du médicament. Le *cash-flow* dégagé par un médicament aujourd'hui ne finance pas rétrospectivement les coûts engagés, mais les produits en développement qui arriveront sur le marché dans les années à venir. Le modèle est axé sur la recherche et la capacité à amener de l'innovation vers les patients. Aucun secteur n'investit autant dans la recherche que l'industrie pharmaceutique, jusqu'à 30 % du chiffre d'affaires. Ces mécanismes particuliers justifient d'une rémunération du capital importante. Les marges sont élevées, mais il ne faut pas comparer l'industrie pharmaceutique avec l'industrie du luxe où l'on achète une marque et non un traitement. Les taux de marge sont très analogues avec ceux de l'industrie des *high-tech*. Refuser ce modèle revient à tourner le dos à l'innovation et donc aller à l'encontre de l'intérêt des patients.

Il existe des limites au prix du médicament. La fixation du prix découle d'un processus d'évaluation long et complexe. Généralement, le prix reflète le bénéfice thérapeutique additionnel apporté au patient par le nouveau médicament. *In fine*, l'Etat a le dernier mot. A la différence d'autres pays développés, le marché français n'est pas un marché à prix libre. Le médicament est confronté à une difficulté d'acceptabilité psychologique sur le prix qui revêt un caractère très relatif. L'appréciation varie grandement selon que l'on est malade ou en bonne santé. Ce sujet doit donc être abordé avec une grande prudence. La limite doit-elle être la même pour tous les traitements et les pathologies, indépendamment de la population soignée et des économies générées sur les autres dépenses de santé ? Compte tenu de la dimension subjective de cette notion de limite, un prix n'est-il pas toujours considéré comme trop élevé ? Le médicament est considéré comme un bien public. La question de la limite conduit donc à une impasse, sauf à plaider pour un fonctionnement à l'anglaise.

Le juste prix répond à cinq critères :

- permettre l'accès au traitement à tous les patients qui en ont besoin ;
- prendre en compte le bénéfice thérapeutique ajouté ;
- permettre un financement soutenable dans le temps ;
- permettre à l'industrie de poursuivre son investissement ou sa recherche ;
- fixer un niveau acceptable.

Ce n'est pas tant le prix des traitements que la révolution thérapeutique actuelle qui pose problème, car elle tend à chroniciser des pathologies autrefois mortelles. Bien souvent, les prix ne sont pas exorbitants par rapport aux traitements auxquels ces médicaments se substituent. C'est surtout l'impact budgétaire qu'il faut assumer, car les patients vont bénéficier de ces traitements sur des durées plus longues. L'enjeu ne concerne pas que le prix, mais surtout le changement profond du système de santé. Les nouvelles thérapeutiques ne représentent pas seulement un coût ; elles constituent aussi une opportunité. Elles incitent en effet à bâtir des parcours de soins autour des patients, à recourir le plus largement possible aux nouvelles technologies. Ce virage se révèle plus important que le prix du médicament, mais il se heurte à un fort conservatisme. En Allemagne, la rhumatologie a été restructurée avec l'arrivée des anti-TNF alpha et les coûts de prise en charge ont baissé de 6 %. En France, les patients ont été conservés à l'hôpital, les coûts restant stables. L'innovation est un défi qui dépasse donc largement le coût.

Face à ces défis, les industriels souhaitent être force de proposition. Il s'agit tout d'abord d'adapter la boîte à outils en développant des mécanismes de prix innovants pour les traitements de demain. Un traitement qui prolonge l'espérance de vie, qui améliore la qualité de vie au long cours exige des mécanismes très différents. Il est possible de mettre au point des mécanismes de remise adaptée, glissante ; de tenir compte de la promesse tenue par le produit ; de travailler sur la notion de prix, de remboursement ou de remise par indication. Les solutions se révèlent complexes, mais elles existent. Il paraît également essentiel de convenir d'une harmonisation de l'évaluation HTA à l'échelle européenne, car les spécificités des systèmes se révèlent bien moins fortes dans ce domaine. La France doit jouer un rôle de leadership sur le sujet pour renforcer son attractivité industrielle. D'autres solutions consistent à systématiser les analyses d'impact budgétaire pour aller capturer les économies permises par le médicament ou allonger la focale de la régulation, car les entreprises ont besoin de prévisibilité. Si demain l'ONDAM médicament était fixé au même niveau que l'ONDAM hôpital, il n'existerait plus de problème. Il faut par ailleurs trouver des moyens de financer des actions structurelles de long terme. L'industrie pharmaceutique s'est engagée sur des pathologies

qui peuvent bénéficier de gains d'efficacité. Pour anticiper le changement, les industriels ont signalé aux autorités les aires thérapeutiques dans lesquelles des progrès sont attendus afin d'améliorer le pilotage du système. Enfin, les industriels ne peuvent pas ignorer le débat de la participation des associations de patients, mais y prendre part dans un esprit d'ouverture.

Magali LEO s'enquiert du poids des coûts, des marges financières et de la rémunération des actionnaires dans le prix du médicament.

Philippe LAMOUREUX répond que les taux de marge s'établissent en moyenne autour de 20 %, contre 23-24 % pour des entreprises de la high tech comme Google qui remplissent les trois mêmes critères : coût, temps et risque.

Magali LEO demande si les prix demandés par les laboratoires tiennent compte de l'investissement réel en matière de R&D.

Philippe LAMOUREUX souligne que le critère s'avère extrêmement difficile à reconstituer, car la R&D repose sur des coopérations. Par ailleurs, les dépenses sont internationalisées et éclatées par filiales. Dans certaines entreprises, les investissements de R&D peuvent représenter jusqu'à 100 % du chiffre d'affaires, quand ils restent presque nuls dans d'autres (les génériques).

Magali LEO s'enquiert du montant des aides publiques perçues par les entreprises pharmaceutiques.

Philippe LAMOUREUX précise que le montant des aides publiques représente aujourd'hui environ 20 % des dépenses de R&D mais que les partenariats privés avec la recherche publique représentent 10% des investissements en recherche du secteur privé. Il ne faut pas raisonner en cloisonnant ou en opposant recherche publique et recherche privée. Les pays qui apportent le plus en termes d'innovation ont décloisonné la recherche, favorisant les projets partagés et coopératifs.

Magali LEO s'interroge sur l'opportunité d'un prix européen et d'une fiscalité harmonisée.

Philippe LAMOUREUX observe que le prix européen existe déjà. Pour les médicaments en ASMR 1, 2 et 3, le prix est fixé en fonction d'un panier de pays (Italie, Espagne, Allemagne, Royaume-Uni). Du point de vue fiscal, en revanche, un taux d'imposition spécifique de 4,5 points de chiffre d'affaires s'applique aux industriels.

Magali LEO demande des précisions sur la procédure de renégociation des prix.

Philippe LAMOUREUX remarque que le prix publié au JO n'est pas gravé dans le marbre. Il peut être renégocié de façon régulière, tous les cinq ans, mais aussi lorsque des innovations arrivent sur le marché, que d'autres produits permettent de nouvelles associations, que la HAS réévalue une stratégie thérapeutique, etc.

Christian SAOUT, *Secrétaire général délégué du CISS*, s'enquiert de l'impact budgétaire de l'arrivée des médicaments innovants.

Philippe LAMOUREUX rappelle que ces traitements représentent 0,2 % des dépenses de santé. Le système se trouve à l'aube d'une révolution thérapeutique, mais les innovations n'arriveront pas toutes en une seule fois. Les associations de molécules constituent un vrai défi. Si le niveau de l'ONDAM était fixé à 1,75 %, c'est-à-dire au niveau de l'ONDAM général, il injecterait dans le système suffisamment de croissance pour absorber le coût de ces nouveaux traitements pour les deux prochaines années.

Les politiques de prix et de remboursement du médicament dans les pays étrangers



Valérie PARIS,

Economiste à la Division santé de l'Organisation de Coopération et de Développement économiques (OCDE)

Valérie PARIS précise que les pays de l'OCDE représentent 20 % de la population mondiale, mais 80 % du marché pharmaceutique. Les politiques de prix et de remboursement de ces pays se révèlent donc capitales pour les laboratoires. Ces derniers réalisent 45 % de leur chiffre d'affaires aux Etats-Unis et au Canada, 25 % en Europe et les pays émergents connaissent une forte croissance.

Il existe, au sein de l'OCDE, des systèmes de couverture santé extrêmement différents. Dans certains pays, tous les résidents sont couverts automatiquement contre le risque maladie. C'est le cas notamment au Royaume-Uni, au Portugal, en Espagne, en Italie et dans les pays nordiques. D'autres pays fonctionnent selon un principe d'assurance. Ce peut être un assureur unique ou plusieurs assureurs, avec une affiliation automatique en fonction de son emploi comme en France ou avec plusieurs assureurs mis en concurrence.

Dans la plupart des pays, la liste des médicaments remboursés est définie au niveau national et l'accès théorique aux médicaments remboursés est le même pour tous les assurés. Quelques pays n'ont pas établi de liste positive et définissent plutôt les produits qui ne sont pas remboursés. C'est le cas pour le Royaume-Uni. Un produit qui arrive sur le marché est immédiatement pris en charge, sauf s'il appartient à une caté-

gorie exclue d'emblée du remboursement, comme les médicaments d'automédication ou si, après son entrée, NICE estime qu'il ne doit pas être remboursé. En Allemagne, tous les médicaments sont remboursés sauf s'ils ont été d'emblée exclus. Le pays a introduit en 2011 la possibilité de négocier le prix quelques mois après l'entrée sur le marché, mais le remboursement du médicament n'est pas remis en cause. Aux Etats-Unis, au Mexique et au Chili, chaque assureur définit la liste des médicaments pris en charge et le niveau de cette prise en charge. Au Canada, il existe une couverture universelle avec de nombreux soins gratuits, mais le médicament ne fait pas partie de la couverture de base et nécessite une couverture volontaire.

Le plus souvent, les usagers doivent contribuer au coût du médicament, sauf médicaments consommés à l'hôpital. En général, la couverture du médicament reste beaucoup moins bonne. Environ 75 % des dépenses de soins courants sont prises en charge par les régimes publics. Pour le médicament, en revanche, la prise en charge atteint seulement 60 %. En moyenne, dans les pays de l'OCDE, le taux de participation des patients se situe à 37 %. Si cette participation reste faible en France, les patients, en Pologne, participent à hauteur de 68 % au coût des médicaments.

Au sein de l'OCDE, les dépenses de médicament varient entre 240 \$ par habitant au Danemark et 1 000 \$ aux Etats-Unis. En France, la dépense s'élève à 500 \$, comme la moyenne des pays de l'OCDE. Ces chiffres s'avèrent cependant un peu trompeurs, car les dépenses de médicaments sont généralement

des dépenses de médicaments ambulatoires. Or les circuits du médicament diffèrent beaucoup d'un pays à l'autre. Au Portugal, il faudrait ajouter 44 % à la dépense de médicaments ambulatoires pour obtenir la dépense totale. Au Canada, il faudrait ajouter 10 %. Aux Etats-Unis, il faudrait sans doute doubler cette dépense.

Tous les pays de l'OCDE régulent les prix d'une manière ou d'une autre, au moins pour un segment de marché. En règle générale, les médicaments de prescription ambulatoire remboursés par des régimes publics sont régulés. En revanche, les prix d'automédication ne sont pas régulés, tout comme le prix des médicaments administrés dans les hôpitaux, souvent négocié directement par les hôpitaux ou des centrales d'achat. Il existe toutefois des exceptions comme en France avec les médicaments inscrits sur les listes en sus et payés au-delà des tarifs hospitaliers.

Le Canada et le Mexique fixent le prix maximum de tous les médicaments remboursés ou non qui sont sous brevet pour prévenir un abus de monopole. Les assureurs et les régimes publics peuvent encore négocier un prix inférieur. Aux Etats-Unis, les prix ne sont pas régulés au niveau national, mais négociés entre les intermédiaires des assureurs et les compagnies pharmaceutiques. Aujourd'hui, six organisations négocient pour 90 % des assurés. Là où peut s'exercer une concurrence entre des produits, des remises relativement importantes peuvent être consenties afin que les médicaments soient inscrits sur les formulaires de ces organisations. Au Royaume-Uni, la plupart des médicaments entrent sur le marché sans aucune régulation. Les médicaments les plus onéreux ou dont l'efficacité reste incertaine sont évalués par NICE qui décide de rejeter ou non le remboursement. A cela s'ajoute un plafond sur le taux de profit des laboratoires sur l'ensemble des médicaments vendus au NHS qui prend la forme d'une modulation des prix par le laboratoire de tous les produits de son portefeuille. En Suède, enfin, il n'existe aucune régulation.

Les pays de l'OCDE utilisent un ensemble d'outils pour réguler les prix, dont les principaux sont les suivants :

- **le benchmark international** est utilisé par tous les pays de l'OCDE, sauf trois, mais d'une manière très différente d'un pays à l'autre. Les méthodes diffèrent selon le nombre de pays retenus et le niveau de prix considéré (minimum, médian, sortie-usine ou détail, etc.). Certains pays utilisent le benchmarking international comme support à la décision tandis que d'autres appliquent une règle bien définie à l'avance. Cet outil se révèle cependant de plus en plus problématique, car il existe de plus en plus d'accords confidentiels sur les produits. Enfin, s'il est appliqué sans discernement, ce mécanisme compromet la possibilité de différencier les prix en fonction des pouvoirs d'achat ;
- **le référencement thérapeutique** est également couramment utilisé, en particulier pour les médicaments peu innovants. C'est le cas en France, au Canada, au Japon ou en Suisse. Il n'existe pas vraiment de critères définis. Or la plupart des nouveaux produits qui arrivent sur le marché ne présentent pas de valeur ajoutée par rapport aux produits existants, même s'ils présentent un certain intérêt. Il existe une variante, avec les « prix de référence », qui consiste à fixer un montant maximal de remboursement pour une classe de médicament. Dans certains pays, les laboratoires restent libres de fixer leur prix au-delà de ce niveau, mais les patients doivent alors payer la différence entre le prix et le montant remboursé (c'est la logique des « tarifs forfaitaires de responsabilité ») appliqués pour quelques classes génériques. La plupart des pays utilisent ces prix de référence dans des classes génériques. D'autres vont plus loin et forment des groupes au niveau de la classe pharmacologique ou thérapeutique. Ainsi, 75 % des volumes prescrits sont soumis à des prix de référence en Allemagne contre seulement 5 % en France ;
- **l'évaluation médico-économique** vise à analyser le coût additionnel d'un nouveau médicament par rapport à ses bénéfices additionnels. La plupart des pays se réfèrent au ratio du coût incrémental par année de vie gagnée ajusté par la qualité (coût/QALY). Cette méthode a été utilisée pour la première fois en 1993 en Australie. Elle l'est de plus en plus par les pays, mais pas de façon automatique. En France, par exemple, elle vient en support à la décision. En général, les pays ne tiennent pas à révéler un seuil de coût/utilité au-delà duquel les médicaments ne seront pas pris en charge. Le Royaume-Uni a été le premier pays à publier un tel seuil, qui a été révisé en 2009 pour accorder des dérogations aux médicaments de fin de vie, avant la création du Cancer Fund en 2011 dont la gestion budgétaire se révèle aujourd'hui délicate. Quelques pays ont annoncé des seuils par QALY comme la Hongrie, la Slovaquie ou la Pologne. Dans certaines classes de médicament, en particulier l'oncologie et les maladies rares, des médicaments sont acceptés bien au-delà de ce seuil. Des réflexions sont en cours aux Pays-Bas pour définir différents seuils en fonction de la gravité et de la lourdeur de la maladie pour les patients, mais l'idée de seuil demeure ;
- **des accords par produit** peuvent également être signés avec l'industriel au moment de l'entrée du produit sur le marché. Il s'agit soit d'accords purement financiers fixant un montant maximal de dépense ou de dose par patient, soit d'accords prix volume. Des accords de paiement à la performance (parfois appelé partage de risque) peuvent également être signés en cas de doute sur le ratio coût-efficacité du produit. Ces accords permettent d'appréhender les résultats obtenus en vie réelle. En fonction de ces résultats, le laboratoire doit rembourser une partie du traitement ou fournir la suite gratuitement. D'autres accords

prévoient l'arrêt du remboursement. Les Pays-Bas l'appliquent à tous les médicaments orphelins, mais l'arrêt du remboursement s'avère délicat vis-à-vis des patients, quels que soient les résultats observés en vie réelle. Dans les pays européens, 40 % des accords recensés portent sur les produits oncologiques. Plus de 200 accords ont été recensés en Italie. Dans certains pays, l'existence et le contenu de ces accords sont connus, mais il reste impossible de remonter jusqu'au prix.

Le prix fondé sur la valeur était défendu par les analystes et les payeurs jusqu'à récemment, mais ce principe s'avère très difficile à appliquer dans la pratique. Cette difficulté a été démontrée pour le médicament contre l'hépatite C considéré comme coût efficace, mais dont l'impact budgétaire s'avère important. La question se pose aussi du juste retour pour l'industriel. Il semble nécessaire de trouver de nouveaux modèles pour déterminer le prix des médicaments. Des logiques d'achats groupés se développent, notamment dans les pays du Benelux. Une expérimentation est envisagée sur les vaccins au niveau européen. Certains réfléchissent aussi à de nouvelles façons de fixer le prix des traitements oncologiques qui se révèlent extrêmement coûteux aujourd'hui. Il paraît légitime de se poser la question du ratio coût-efficacité, même s'il faut remarquer qu'elle se pose moins pour les services médicaux que pour le médicament.

Magali LEO demande s'il existe des pays qui, comme en France, pratiquent des taux différents.

Valérie PARIS répond que dans les pays nordiques, le taux de contribution des patients est dégressif en fonction du montant déjà dépensé et non à la nature du médicament. Aux Etats-Unis, les co-paiements à la charge des patients varient par tranche. Faibles sur les génériques, ils se révèlent beaucoup plus élevés sur les médicaments oncologiques. Ces montants ne sont pas justifiés par des raisons thérapeutiques, mais par la volonté des assureurs de maîtriser les coûts.

Magali LEO demande si des objectifs de santé publique définis au niveau européen ne permettraient pas d'instaurer une plus grande logique dans la recherche des laboratoires.

Valérie PARIS signale que des travaux de recherche commune sont menés à différentes échelles, notamment au niveau européen sur les antibiotiques, la démence, des secteurs dans lesquels la recherche privée se révèle incapable de s'engager.

Magali LEO demande des exemples de contrat à la performance.

Valérie PARIS indique qu'il existe de nombreux contrats pour des médicaments oncologiques. Ces contrats peuvent prévoir notamment que si les résultats en vie réelle ne sont pas conformes aux résultats attendus, le laboratoire doit rembourser 50 % de la dépense effectuée. Si le patient n'est pas soigné au bout de six mois, le laboratoire prend en charge le coût de la suite du traitement.

Un participant demande si des réflexions sont menées au niveau européen pour les dispositifs médicaux.

Valérie PARIS répond que les réflexions européennes concernent essentiellement l'entrée sur le marché et l'évaluation des dispositifs médicaux. En revanche, les questions de prix restent beaucoup moins connues que pour le médicament.

Thomas SANNIÉ, *Président de l'Association Française des Hémophiles (AFH)*, signale qu'un contrat vient d'être conclu dans le domaine de l'hémophilie prévoyant que le laboratoire prenne en charge les surcoûts de traitement visant à casser les anticorps contre le médicament. Cette voie permet de responsabiliser l'industriel dans un système de prise en charge à 100 %. Il remarque par ailleurs que le Royaume-Uni lance un appel d'offres national dans le domaine de l'hémophilie où la concurrence entre les laboratoires se révèle forte. Or il s'agit bien d'une forme de régulation des prix qui peut s'avérer efficace.

Valérie PARIS indique que des appels d'offres sont lancés aujourd'hui par des groupements d'hôpitaux sur base volontaire, mais estime qu'ils ne peuvent être apparentés à une régulation nationale. Le CEPS ne met pas les produits en concurrence comme le fait un appel d'offres. Les pays nordiques, surtout la Norvège, se montrent très actifs dans ce domaine et ont même obtenu 65 % de rabais sur les biosimilaires.

Le modèle d'affaire de l'industrie pharmaceutique



Pierre-Yves GEOFFARD,

Directeur de la Paris School of Economics

Pierre-Yves GEOFFARD indique que le secteur pharmaceutique représente plus de 1 000 milliards de dollars et son chiffre d'affaires se concentre dans les pays d'Amérique du Nord (41 % des ventes) et l'Europe (27 %). Néanmoins, c'est en Amérique latine et en Asie (hors Japon) que le secteur a connu les plus fortes croissances au cours des cinq dernières années. Les cinq plus grosses compagnies pharmaceutiques affichent une capitalisation boursière importante. Ces entreprises très intensives en capital réalisent leur chiffre d'affaires dans le monde entier.

Outre son besoin intensif en capital, une entreprise pharmaceutique constitue en grande partie une entreprise du secteur de l'information. La production et la gestion de l'information sur l'efficacité, le bénéfice en santé d'un médicament s'avèrent essentielles. Il s'agit non seulement de trouver les nouvelles molécules, mais surtout de prouver qu'elles ont un impact positif. Elle mène aussi une activité de fabrication, de packaging et de distribution, et consacre son marketing à convaincre différents acteurs (autorités de régulation, assurance maladie, système de soin, prescripteurs, utilisateurs finaux) que le médicament se révèle utile et efficace. Les dépenses de marketing seraient encore plus élevées que les dépenses de R&D, comme dans toutes les entreprises qui manipulent autant d'informations. Parmi les sept plus grosses compagnies en 2013, sur ses 50 milliards de dollars de revenus, Roche consacrait 18 milliards de dollars à une activité de production et diffusion de l'information. Les taux de profits atteignent 20 %, un niveau comparable à d'autres secteurs.

L'industrie pharmaceutique constitue aussi un secteur très réglementé. Les médicaments font intervenir des acheteurs collectifs, que ce soit le système national de santé ou les assureurs. Le patient ne choisit pas ce qu'il va consommer. Ce n'est donc pas le choix de l'individu qui conditionne le prix comme pour une bouteille d'eau. Si le prix fixé par le producteur ou le distributeur pour la bouteille s'avère supérieur à l'intérêt, le consommateur ne va pas l'acheter. Or ce n'est pas le cas pour le médicament. L'individu ignore la qualité d'un nouveau médicament et ne va le prendre très souvent qu'une seule fois. La régulation ne peut donc pas s'appuyer sur la concurrence des usagers. Par ailleurs, aucun assureur ne rembourse la bouteille d'eau, malgré le besoin, alors qu'il va prendre en charge en tout ou partie le coût du médicament. L'aiguillon de la concurrence ne peut donc pas fonctionner non plus. Il faut dès lors trouver des mécanismes d'évaluation collective pour mesurer la valeur du médicament et remplacer l'évaluation individuelle par des millions d'utilisateurs potentiels.

Les firmes pharmaceutiques, notamment les plus grosses et les plus innovantes, sont mondialisées. En revanche, les réglementations restent en grande partie locales, car les systèmes de soin et de financement des soins diffèrent d'un pays à l'autre. La valeur et l'utilité pour les patients dans des pays comparables en termes d'âge, de niveau de vie, d'éducation devraient toutefois rester proches. Il peut donc exister un intérêt à harmoniser l'évaluation des bénéfices en santé et les démarches qui vont dans ce sens paraissent assez logiques. Dans la coordination sur le prix, comme il faut tenir compte des spécificités de chaque système, les négociations sont propres à chaque pays.

Ce manque de coordination peut entraîner des effets parfois très négatifs. La question des remises, par exemple, est directement liée au manque de régulation globale. Le mécanisme induit un manque de transparence. S'il sait que le prix décidé en France va être utilisé par d'autres autorités de régulation, l'industriel a intérêt à ce que ce prix soit le plus élevé possible en France, car il affectera aussi sa capacité à négocier dans les autres pays. C'est à ce niveau que jouent les remises. Le prix facial reste élevé, ce qui permet de peser dans les négociations, mais il ne correspond plus au prix réel. Aujourd'hui, le compte médicament des comptes de la santé est faux, car il ne tient pas compte des remises et ce mécanisme opaque est entretenu par tous les intervenants.

L'industrie pharmaceutique est un secteur innovant, profitable, risqué. Il faut reconnaître les bénéfices apportés par l'innovation thérapeutique au cours des 60 dernières années et éviter de remettre en cause cette innovation. Selon la valorisation monétaire de Murphy et Topell, les gains d'espérance de vie sur le dernier siècle peuvent être estimés à un million de dollars par individu aux Etats-Unis et l'amélioration de la santé entre 1970 et 2000 correspond à la moitié du PIB. 1 % de réduction de la mortalité du cancer équivaldrait à 500 milliards de dollars de bénéfice social. La question du bénéfice social de l'innovation thérapeutique est centrale.

Un nouveau médicament s'appuie sur un effort de recherche publique fondamentale, mais aussi sur des subventions à la R&D dans les deux sens. Le secteur pharmaceutique produit de l'information. Lorsque la firme annonce son produit, l'information devient publique et tout un chacun peut développer le même. Il importe donc de protéger la propriété intellectuelle par un brevet. Cela pose toutefois la question de la valorisation des gains en santé. Chiffrer le gain de durée de vie relève d'un choix politique. C'est le prix que la société devrait être prête à payer pour une année de vie en bonne santé. Pour le Sovaldi, par exemple, un niveau de maturité démocratique permettrait d'accepter de payer très cher un médicament, car on assumerait politiquement le fait que ce médicament apporte beaucoup aux patients et que la question budgétaire ne devrait pas prendre autant d'importance.

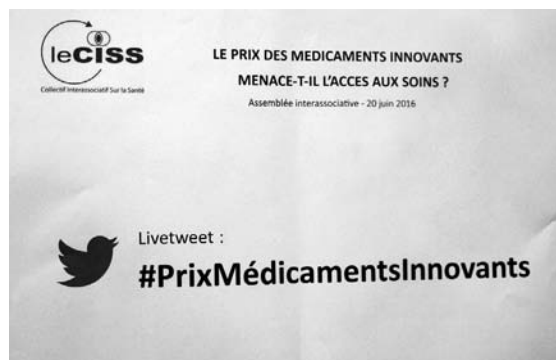
Dans le choix du mode de fixation du prix, il est proposé de s'appuyer davantage sur le coût de production. La tentation apparaît très logique, mais ce n'est pas un bon mode de fixation du prix. Il faut s'appuyer davantage sur la valeur sociale du produit. Il faut récompenser un produit très utile à la société, même s'il coûte moins. En revanche, un industriel qui produit un médicament peu utile, qui présente un coût de production très élevé, n'a pas à être rémunéré à un niveau très élevé, puisque le produit n'affiche pas d'intérêt particulier pour la société. L'industriel doit assumer le risque

de recherche et développement et être rémunéré en fonction de l'intérêt social.

Christian SAOUT s'interroge sur les licences obligatoires et leur compatibilité avec le modèle d'affaires de l'industrie pharmaceutique. Il se demande par ailleurs si dans ce marché où personne ne fait preuve de transparence l'information ne devrait pas être imposée par des règles de droit. Il rappelle que l'industrie a accès aux minutes des débats de la Commission de la transparence, mais le public n'a pas, lui, accès aux débats de la CEESP. Enfin, il se demande si le marché pharmaceutique constitue un vrai marché.

Pierre-Yves GEOFFARD souligne qu'il ne s'agit pas d'un marché comme les autres. Il obéit à des règles très différentes, car les produits sont innovants, agissent sur le corps humain, la santé, et doivent être régulés autrement que par le consommateur. La production d'information a grandement changé depuis dix ou quinze ans. De nouveaux outils permettent d'évaluer la valeur. Les classements de Tripadvisor s'avèrent au moins aussi pertinents que les guides de voyages aujourd'hui. Cette remontée d'informations par les usagers fournit de nombreux éléments pour alimenter la qualité subjective. Or cette qualité compte. Il existe peu d'outils pour l'évaluer *ex ante*. En revanche, les mécanismes de révision du prix en fonction de la qualité de vie pourraient se développer, car les outils technologiques le permettent. Cela fait partie des évolutions assez profondes.

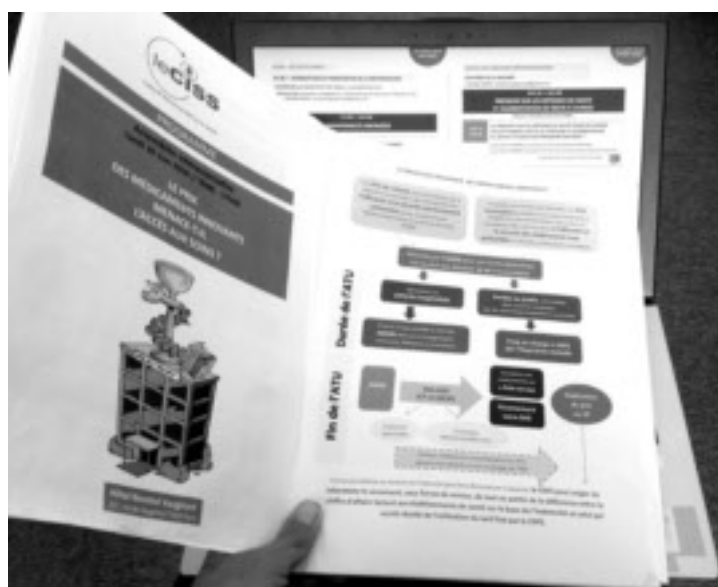
Il faut effectivement assurer plus de transparence et faire participer les patients dans l'évaluation du prix. La licence globale ou d'autres mécanismes s'avèrent possibles pour inciter l'innovation sans passer par les brevets. Les brevets présentent certaines vertus, mais ils incitent à vendre les produits à un prix élevé. Des mécanismes de préachat sont proposés à l'échelle internationale. Ils ne s'accompagnent pas d'un brevet, mais d'un engagement d'achat à un prix donné. L'industriel est donc incité à produire, et ce, à coût modéré avec la possibilité de diffuser le produit à tous ceux qui en ont besoin très rapidement.






Le CISS @Ciss_Officiel · 21 juin
#prixmedicamentsinnovants & accès aux soins - Le #Storify de notre journée d'échanges organisée le 20 juin 2016 :







Collectif Interassociatif Sur la Santé

Les associations membres du CISS sont au nombre de 43 :

ADMD (Association pour le droit de mourir dans la dignité) – **AFD** (Fédération française des diabétiques) – **AFH** (Association française des hémophiles) – **AFM-Téléthon** (Association française contre les myopathies) – **AFPric** (Association française des polyarthritiques) – **AFVD** (Association francophone pour vaincre les douleurs) – **AFVS** (Association des familles victimes du saturnisme) – **AIDES - Alliance du Cœur - Alliance Maladies Rares** – **ANDAR** (Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde) – **APF** (Association des paralysés de France) – **Autisme France** – **AVIAM** (Association d'aide aux victimes d'accidents médicaux) – **CAMERUP** (Coordination des Associations et mouvements d'entraide reconnus d'utilité publique) – **Epilepsie France** – **Familles Rurales** – **FFAAIR** (Fédération française des associations et amicales d'insuffisants respiratoires) – **Fibromyalgie France** – **FNAIR** (Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux) – **FNAPSY** (Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie) – **FNAR** (Fédération nationale des associations de retraités et préretraités) – **FNATH** (Association des accidentés de la vie) – **France Alzheimer** – **France Parkinson** – **Généralisations Mouvement** – **La CSF** (La Confédération syndicale des familles) – **Le LIEN** (Association de lutte, d'information et d'étude des infections nosocomiales) – **Ligue contre le cancer** – **Médecins du Monde** – **Renaloo** – **SOS Hépatites** – **Transhépate** – **UAFLMV** (Union des associations françaises de laryngectomisés et mutilés de la voix) – **UNAF** (Union nationale des associations familiales) – **UNAFAM** (Union nationale des familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques) – **UNAFTC** (Union nationale des associations de familles de traumatisés crâniens et cérébrolésés) – **UNAPECLE** (Union nationale des Associations de parents d'enfants atteints de cancer ou leucémie) – **UNAPEI** (Union nationale des associations de parents de personnes handicapées mentales et de leurs amis) – **UNISEP** (Union pour la lutte contre la sclérose en plaques) – **UNRPA** (Union nationale des retraités et personnes âgées) – **Vaincre la Mucoviscidose** – **VMEH** (Visite des malades en établissements hospitaliers)

Le Collectif Interassociatif Sur la Santé (CISS) regroupe plus de 40 associations intervenant dans le champ de la santé à partir des approches complémentaires d'associations de personnes malades et handicapées, d'associations de consommateurs et de familles, d'associations de personnes âgées et retraitées.

C'est la volonté de faire coïncider ces différentes approches qui a présidé à la création du CISS en 1996, pour lui permettre de devenir aujourd'hui un interlocuteur crédible représentant et défendant les intérêts communs à tous les usagers du système de santé au-delà de tout particularisme.

NOS PRINCIPAUX OBJECTIFS :

- **REPRÉSENTER** et défendre les intérêts communs de tous les usagers du système de santé, l'une de nos priorités.
- **FORMER** les représentants d'usagers qui siègent dans les instances hospitalières ou de santé publique, afin de les aider à jouer un rôle actif dans ces instances, en rendant leur présence à la fois reconnue et pertinente.
- **OBSERVER** et **VEILLER** en continu au bon fonctionnement et à l'équité du système de santé, analyser les points posant problème, définir des stratégies communes pour obtenir des améliorations dans l'accueil et la prise en charge des personnes.
- **INFORMER** les usagers du système de santé sur leurs droits en matière de recours aux établissements et aux professionnels de santé ainsi qu'aux organismes de protection sociale (Assurance maladie et mutuelles ou assurances complémentaires).
- **COMMUNIQUER** nos constats et nos revendications pour conforter le CISS en tant qu'interlocuteur privilégié et représentatif des usagers du système de santé, afin de toujours porter avec plus de force la défense d'une prise en charge optimale de ces derniers.



Pour toute question juridique ou sociale liée à la santé, des écoutants spécialistes vous informent et vous orientent.

Lundi-Mercredi-Vendredi : 14h à 18h
Mardi-Jeudi : 14h à 20h

Vous pouvez appeler le **01 53 62 40 30** (prix d'une communication normale). Ou poser votre question en ligne sur www.leciss.org/sante-info-droits.

25 CISS en régions : www.leciss.org/les-ciss-en-regions

CISS-Délégation Alsace • CISS-Délégation Aquitaine • CISS-Auvergne • CISS-Basse-Normandie • CISS-Bourgogne • CISS-Bretagne • CISS-Délégation Centre-Val de Loire • CISS-Champagne-Ardenne • CISS-Corse • CISS-Franche-Comté • CISS-Guadeloupe • CISS-Haute-Normandie • CISS-Ile-de-France • CISS-Délégation Languedoc-Roussillon • CISS-Limousin • CISS-Lorraine • CISS-Martinique • CISS-Délégation Midi-Pyrénées • CISS-Nord-Pas-de-Calais • CISS-Océan Indien • CISS-Pays-de-la-Loire • CISS-Picardie • CISS-Poitou-Charentes • CISS-Provence-Alpes-Côte d'Azur • CISS-Rhône-Alpes



66 Millions d'Impatients - www.66millionsdimpatients.org

Le site porte-parole des patients **IMPATIENTS**, outil d'information pour mieux s'y retrouver dans le système de santé. S'informer et participer, c'est être mieux armé pour défendre ses droits et devenir acteur de sa santé.