



« TROP OU PAS ASSEZ CHERS : LE PRIX DES MÉDICAMENTS EN QUESTION »

Séance bi-académique

20 novembre 2024

Enjeux médicaux, économiques et éthiques

Séance du matin - <https://youtube.com/live/ZohAfumLKSk?feature=share>

Séance de l'après-midi - <https://youtube.com/live/nlyli29BS-M?feature=share>

COMPTES RENDUS DE LA SEANCE

Avertissement

Compte rendu de la séance bi-académique du 20 Novembre 2024. Cette séance s'est tenue dans la Salle des Actes de la Faculté de Pharmacie de Paris. Elle a été ouverte par la Présidente de l'Académie nationale de Médecine et par le Président de l'Académie nationale de Pharmacie. Les intervenants et le programme figurent à la fin de ce compte rendu, constitué pour la première partie, très industrielle, d'un résumé et, pour la deuxième partie, de la transcription des interventions et d'un résumé des points abordés lors de la table ronde.

1. INTRODUCTION

Introduction de M.-C. Belleville

L'organisation de cette séance bi-académique s'inscrit dans le double constat de pénurie actuelle de médicaments dits matures, qui constitue le « Quotidien thérapeutique », dont les prix sont majoritairement bas et de médicaments innovants dont les prix affichés atteignent parfois des « sommets », ce qui est interpellant. Pour les deux Académies, il est apparu important de susciter une séance qui faciliterait la compréhension de l'économie du médicament, de façon à éclairer le débat et être en capacité de définir des voies possibles pour l'avenir pour conserver la soutenabilité du système de prise en charge et assurer la disponibilité des produits de santé pour tous les patients.

Parler du prix du médicament remboursable a toujours été un sujet sensible à l'échelon national sachant que pour tout un chacun « la santé n'a pas de prix ». En France, peu de personnes sont réellement sensibilisées à l'économie du médicament. Le prix du médicament est quasiment invisible pour le public, par l'effet de la prise en charge directe des coûts pharmaceutiques, depuis 1998 (mise en place de la carte

Vitale). Le système est de fait très peu transparent sachant que le prix affiché ne représente pas le coût réel pour l'assurance maladie.

Alors, qu'est ce qui se cache vraiment derrière le prix du médicament remboursable, quelle réalité et quels enjeux ? Comment sont « administrés » par l'Etat les prix des médicaments, puisque le prix des médicaments remboursables est directement régulé par la puissance publique ? Quel impact a cette régulation sur la disponibilité des médicaments sachant que la logique économique est celle d'une « économie de marché au plan international » ? Sur quelle base technique ce prix est-il fixé ? Quelle est la boîte à outils de la puissance publique pour contenir le budget du médicament dans une enveloppe supportable pour l'Assurance maladie ? Le dispositif actuel de lois annuelles de financement de la sécurité sociale permet-il de préserver les capacités industrielles localisées en France pour les médicaments matures notamment et pour les biomédicaments ?

La première partie de cette séance bi-académique (le matin) a pour but d'aborder les médicaments du Quotidien, notion qui recouvre ici les médicaments matures, présents sur le marché majoritairement sous le statut de médicaments génériques ou de biosimilaires. On sait que le lien entre prix bas et pénurie a déjà été objectivé, avec une évolution négative qui ne faiblit pas. Les risques d'une poursuite de la désindustrialisation concernant les sites de production de médicaments en France voire en Europe ont été mis en évidence. Les efforts d'investissement qu'il y aurait lieu d'entreprendre pour recouvrer une certaine souveraineté dans l'avenir, dans un contexte géopolitique peu stable, seront évoqués.

La deuxième partie (l'après-midi) a pour but d'analyser, sous une diversité très complémentaire de perspectives, les enjeux relatifs au prix des médicaments innovants. Les innovations pharmacologiques apportent régulièrement de nouvelles possibilités de traitement. Ces dernières sont portées par une recherche dynamique et féconde avec des résultats parfois spectaculaires, la création, la fabrication et la distribution des vaccins contre le Covid-19 en un temps record en est une preuve magistrale. Elle a un coût élevé qui pose le problème de la *soutenabilité* économique de la réponse sanitaire. Seront abordés le mode de fixation des prix en France, le modèle économique de l'industrie d'innovation, des exemples qui montrent qu'il y a lieu de se reposer la question des vrais progrès thérapeutiques et de ne pas confondre innovations et progrès, l'importance qu'il y aurait au développement rapide de capacités de production de CAR-T cells en Europe et tout spécialement en France dès à présent compte tenu des coûts engagés. De façon plus générale, le recul de la place de la France, que ce soit au niveau de l'origine des médicaments innovants, de la capacité à entreprendre des essais cliniques, de la capacité à produire des CAR-T cells ou des médicaments de biotechnologie, pose le problème de la dépendance de notre pays en matière de médicaments, qu'ils soient matures ou très innovants. Le sous-investissement de la France en matière de recherche, par rapport à ses voisins européens, ne doit-il pas être remis en exergue car il signe le décrochage de notre Pays– Des sujets que la table ronde abordera.

2. SESSION 1 - SOUTENABILITÉ DES PRIX FACE AU DÉFI DU « QUOTIDIEN »

C'est le thème de la **première session** de cette réunion : **Soutenabilité des prix face au défi du « quotidien »** avec 4 interventions et une table ronde.

2.1. LIEN ENTRE PRIX BAS ET PÉNURIES, COMPRENDRE CE QUI SE JOUE

(Résumé global des interventions de MM Ph. Truelle, V. Touraille, Dr Baseilhac et Pr. F. Megerlin).

Pour les médicaments du Quotidien, c'est surtout le lien entre prix bas et pénurie de médicaments qui a été abordé. En effet, une récente étude menée par le GERS (le groupement d'études statistiques qui, en

France, analyse les marchés) à la demande de l'AMLIS (qui représente les industriels installés en France et qui produisent en France), montrent qu'entre 2019 et 2023, en considérant tous les médicaments remboursables en ville sur cette période, ceux en rupture sont, en nombre de présentations pharmaceutiques concernées, à 70 % des médicaments dont le prix fabricant hors taxe est inférieur à 10 euros l a boîte, et à 50 % à moins de 5 euros la boîte. Et si l'on parle en volume, ces deux catégories représentent presque 95 % de l'ensemble des ruptures.

Le prix d'un médicament n'est pas fixé une fois pour toutes au moment de sa commercialisation. Tout au long de la vie du médicament, le prix va évoluer et sera régulé en France par le Comité économique des produits de santé en fonction de l'enveloppe budgétaire contrainte qui est votée par le Parlement dans le cadre annuel de la Loi de financement de la sécurité sociale.

A la chute du brevet, les génériques (médicaments chimiques) ou les biosimilaires (médicaments biologiques) seront environ 40% moins chers que le médicament princeps, voire plus. Le but de cette décote est bien évidemment de diminuer le coût pour l'assurance maladie. D'ailleurs, généralement, les médicaments princeps disparaissent assez rapidement du marché, remplacés par les génériques et les biosimilaires.

Il faut signaler ici que la situation de la France est assez singulière par rapport aux autres pays car la part prise en charge par le patient - sachant que 95% de la population dispose d'une complémentaire santé - est minime voire nulle (dans le cas des affections de longue durée dites exonérantes du ticket modérateur). Dans les autres pays, y compris en Europe, la part payée par le patient est sensiblement plus élevée. Ceci explique en partie la contrainte budgétaire appliquée chaque année en France.

Avec près d'un milliard d'euros de baisses de prix demandées chaque année dans les lois de financement de la Sécurité sociale depuis 2012, le prix des médicaments et tout spécialement des médicaments matures est devenu un levier majeur de régulation.

Cette régulation drastique, qui a amené les prix des médicaments commercialisés en France bien en dessous des prix des pays européens comparables, n'est pas sans conséquences sur l'approvisionnement et la souveraineté pharmaceutique française. La faiblesse des prix des produits matures génère des exportations parallèles et dépriorise la France dans l'allocation des médicaments lors des situations de tensions d'approvisionnement. L'affaiblissement des marges, prises en étau entre le poids de la régulation et l'enchérissement des coûts de production (par les coûts de l'énergie, des matières premières et des normes), et la fiscalité spécifique appliquée aux entreprises pharmaceutiques en France, remettent en cause la viabilité économique de nombreuses entreprises contraintes de délocaliser tout ou partie de leur production. Certaines entreprises ont d'ailleurs été sauvées in extremis¹. Les mécanismes de compensation de pertes de valeur au sein d'un portefeuille alliant médicaments innovants et médicaments matures sont de moins en moins possibles, l'exploitation des produits innovants à fortes marges et des médicaments matures ou génériques à faible marge relevant aujourd'hui majoritairement d'entreprises totalement distinctes.

La France dépend ainsi actuellement fortement des importations pour sa consommation de médicaments essentiels, parmi les 8000² spécialités considérées comme des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Ce qui engendre une perte de maîtrise de certains processus de production. Cette dépendance aux importations expose la France à des risques géopolitiques et de perturbations d'approvisionnement.

¹ On peut illustrer cette situation par l'exemple, en 2023, de la société Carelide, dernier fabricant français de poches de perfusion, sauvé in extremis par son rachat par la société Delpharm, sur demande et avec le soutien financier du gouvernement français (Ministère de l'industrie).

² Le 19 décembre 2024, l'Ansm a diffusé une liste de 8109 présentations de médicaments considérés comme des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (Cf.Site Ansm)

Renforcer la production locale permettrait de réduire les risques et accroître notre indépendance stratégique dans un secteur crucial. Mais la production souveraine de médicaments essentiels en France fait face à des handicaps cumulés en termes de coûts de production, de réglementations et de fiscalité. Notamment, le différentiel de coûts industriels liés aux contraintes sociales et aux normes environnementales serait de 30 % en défaveur de l'Europe par rapport à la Chine ou l'Inde, même si l'écart de coûts avec la Chine amorce une décroissance du fait de la volonté du gouvernement chinois de diminuer l'impact environnemental de ses activités industrielles. Ce différentiel explique presque à lui seul nombre de délocalisations d'une partie ou de toutes les étapes de production de médicaments.

Il existe encore, en France, un tissu industriel de petites et moyennes entreprises qui produit environ 35 % des volumes des MITM utilisés dans notre pays. Mais cette industrie semble de plus en plus en difficulté.

Le maintien d'une industrie locale de production de médicaments (la forme pharmaceutique) et son développement passent par une reconfiguration du cadre économique et une stabilité de ce cadre pour permettre à cette industrie de se moderniser. Dans l'intervalle, des analyses de soutenabilité économique au cas par cas seraient nécessaires en tenant compte de la criticité des médicaments pour éviter de perdre encore des productions de médicaments en France.

La relocalisation de certaines productions est techniquement possible, mais cela suppose de payer le prix juste pour asseoir cette souveraineté et sans aliéner non plus nos valeurs environnementales. Cela suppose aussi des investissements pour améliorer et moderniser les outils de production, ce que font déjà les chinois et les indiens.

En amont de la production des médicaments, l'Europe s'appuie aussi et de plus en plus sur la Chine et l'Inde pour se fournir en principes actifs. Elle dépend donc de plus en plus de l'Asie. Rapatrier la fabrication de principes actifs en Europe est devenu un objectif pertinent pour la souveraineté du Continent européen. Mais cela ne peut s'envisager sur un court terme. Face à l'hypercompétitivité de l'Inde et de la Chine, cela ne sera réellement possible que si le cadre économique évoqué plus haut redevient favorable. Mais tant que l'on n'aura pas résolu l'asymétrie des réglementations entre l'Europe, l'Inde et la Chine, on peut penser que cela ne sera possible que via des mesures protectionnistes ou une aide massive aux investissements industriels et de recherche (pour trouver des procédés acceptables sur le plan écologique). Il faudrait notamment sécuriser les productions européennes en prenant en compte la localisation en Europe de la production des principes actifs comme de tout ou partie des étapes de production des médicaments dans l'établissement du prix ainsi qu'au niveau des appels d'offres hospitaliers. Mais il faut être conscient que c'est accepter une inflation, pour payer le prix juste en rapport avec nos exigences.

A long terme, améliorer la compétitivité par l'innovation technologique devrait permettre de baisser les coûts de production en Europe. Rien n'est impossible si on s'en donne les moyens, car il ne s'agit pas de relocaliser n'importe comment. Et il ne s'agit non plus nécessairement de tout relocaliser. Des progrès technologiques ne sont possibles que grâce à des investissements conséquents, qui ne sont supportables qu'avec le concours de fonds publics et sur un temps long. Le cas de la relocalisation de la synthèse du paracétamol dans une usine iséroise en est l'illustration. L'investissement décidé en 2020 est conséquent et va permettre, à partir de 2026, à cette usine de couvrir la moitié des besoins européens en paracétamol, grâce à un processus innovant ayant une empreinte environnementale très largement réduite³. Quoiqu'il

³ En juin 2020, suite aux problèmes rencontrés lors de la crise COVID, le Président de la République annonçait la volonté de restaurer la souveraineté sanitaire de la France. Une des premiers principes actifs annoncé dans le cadre du plan France Relance fut le paracétamol. La firme Seqens a choisi alors de relocaliser une partie de sa production de paracétamol en France et d'investir dans l'innovation pour développer un procédé de fabrication à la fois compétitif et respectueux de l'environnement. Le procédé utilisera la technologie de la chimie de flux, permettant une production rentable, avec une empreinte environnementale très largement réduite : -75% d'émissions de CO₂, -65% de consommation d'énergie, élimination des effluents et quasi-élimination des déchets. Ce cas de figure n'est pas transposable à tous les principes actifs, car le nombre d'étapes de synthèse est déterminant. Dans le cas du paracétamol, cela concerne la dernière étape de synthèse.

en soit, ce « retour du paracétamol » pour la France restera dépendant des engagements de volumes d'achat de la part des deux firmes pharmaceutiques principales, exploitant les marques les plus connues en France, ce qui suppose que leurs marges en France ne se dégradent pas trop pour les médicaments considérés. [Par ailleurs, il faut savoir que cette relocalisation du paracétamol est en fait seulement partielle puisque les premières étapes de la synthèse resteront en Chine. De ce fait, la fragilité européenne sur la plan géopolitique n'en sera que partiellement améliorée.]

En conclusion, a été mise en exergue la nécessité de définir **un nouveau cadre économique**, qui protège à la fois les productions européennes pour des raisons de souveraineté car elles souffrent d'une asymétrie des réglementations avec l'Inde et la Chine et qui permette d'investir dans l'innovation technologique, qui seule pourrait améliorer la compétitivité par l'efficience. Ce nouveau cadre économique suppose que l'on développe une politique stable et sur un temps long. Le cadre des politiques budgétaires annuelles, qui empêche les projections et les investissements, ne semble plus appropriée. Par ailleurs, c'est un défi, qui ne peut se jouer seul. La réponse en termes de souveraineté doit s'envisager au niveau européen, comme pour d'autres enjeux industriels. Dans tous les cas, c'est une évolution qui prendra du temps et qui a à peine commencé.

2.2. LES ENSEIGNEMENTS DE L'HISTOIRE

(Résumé de l'intervention de Bruno Bonnemain, Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, Président de la Société française d'histoire de la pharmacie – lors de la table ronde)

L'Académie de pharmacie se préoccupe depuis longtemps des problèmes de pénurie puisque nous avons commencé en 2011 en organisant une séance abordant le problème des matières premières et de la délocalisation des productions. Donc déjà à l'époque le prix était un enjeu. Il ne s'agit pas d'un élément nouveau.

Il est intéressant de faire un parallèle avec la situation française en 1914, quand l'Etat a pris conscience que la France était totalement dépendante de l'industrie allemande. Il y a un certain parallèle à faire avec la situation actuelle notamment de la France vis-à-vis de la Chine et de l'Inde.

La réaction de l'État est intéressante à analyser. L'Etat a fait 2 choses principalement. Premièrement, il a mis en œuvre des formations de personnel qualifié, totalement insuffisantes en France à ce moment là- et l'on voit le parallèle qu'il faut faire avec ce qui a été dit par Monsieur Touraille, en matière de formation à la chimie actuellement.

Deuxièmement, les industriels ont été encouragés à investir non seulement sur l'outil de production mais aussi en recherche, activité presque inexistante à ce moment-là.

Il y a beaucoup de similitudes avec ce que nous vivons aujourd'hui vis-à-vis de des pays d'Asie

Il faut aussi attirer l'attention sur d'autres chiffres qui sont ressortis de l'enquête AMLIS.

Dans cette enquête réalisée en 2024, si on voit que 84% des médicaments en rupture concernent des médicaments qui coûtent moins de 5€ la boîte, il faut souligner que les produits innovants onéreux, qui

coûtent plus de 100€ la boîte, représentent actuellement 0,9% en volume tandis qu'ils représentent 50% de l'enveloppe budgétaire des médicaments remboursables en termes de coût.

Cette proportion devient colossale. Cela signifie effectivement que nous ne pouvons plus compenser l'arrivée de médicaments onéreux par une pression sur les prix des médicaments peu chers.

Le troisième aspect que nous voulons souligner est la question des prix aux États-Unis. Actuellement le prix des médicaments est nettement plus élevé aux États-Unis, quel que soit le type de médicament. Et c'est particulièrement vrai pour les médicaments innovants où il y a un écart de 5 et 8 entre le prix des médicaments innovants en Europe et aux États-Unis. Cela signifie qu'aujourd'hui les industriels ont quand même tendance - et j'en connais un certain nombre - à favoriser non seulement l'enregistrement aux États-Unis mais également la commercialisation. Il est tout à fait possible que dans les prochaines années, nous venions à manquer de produits y compris innovants.

Enfin, dernier point, c'est la dimension européenne de l'enjeu de souveraineté. Il faut vraiment développer les actions européennes - L'Europe a bien pris conscience de l'enjeu et en particulier HERA (Health Emergency Responsiveness Authority). Ce nouvel organisme s'est emparé de la question, même si c'est encore à un niveau modeste. Ils ont pris dans un premier temps 11 produits pour en analyser toute la chaîne de production et d'approvisionnement (la « supply chain ») pour détecter les points de fragilité et déterminer comment faire en sorte que ces points de fragilité disparaissent. Ce travail va être étendu à l'ensemble des produits critiques dont la liste a été définie avec le concours des États membres. C'est une démarche qu'il faut encourager au niveau français.

2.3. LES CONSÉQUENCES : COMMENT GÉRER LA SITUATION CÔTÉ PRESCRIPTEURS ?

(Professeur Ph. Lechat lors de la table ronde)

Cette session a permis de souligner les conséquences de la situation actuelle, sachant que la situation est loin de s'améliorer et si elle s'améliore, ce sera sur le long terme.

Au quotidien, si les vraies pénuries sont relativement limitées (une trentaine de spécialités (à un temps t) selon les données du site de l'ANSM, les tensions d'approvisionnement, qui découlent de la situation évoquée, sont légion, ce qui nécessite d'avoir les outils pour faciliter les adaptations de traitement. Or, les prescripteurs sont quasiment démunis en termes d'outils d'information rapide, dans un quotidien où le temps est compté. Il faut donc absolument travailler à la mise en place d'outils performants pour connecter systématiquement les logiciels de prescription aux données de ruptures ou de tensions d'approvisionnement (sur le site de l'ANSM) en temps réel. Et il faut aussi travailler à développer des protocoles permettant de proposer, par DCI et par indication thérapeutique, les équivalents thérapeutiques possibles et disponibles au temps t. C'est dans cette direction que travaille le groupe mixte ANM/ANP sur les pénuries, pour engager des discussions avec notamment l'ANSM. Il est d'autant plus indispensable de s'orienter dans cette voie que, comme nous l'avons vu lors de cette matinée, la situation générale ne saurait s'améliorer rapidement, voire pourrait continuer à se dégrader en lien avec les tensions géopolitiques. Cela demande la mise en place de mécanismes résilients et dynamiques.

2.4. TRAVAILLER SUR LA PRÉVENTION

(Professeur Ph. Lechat lors de la table ronde)

Lors de la table ronde, a été également évoquée la politique de prévention, en regrettant qu'elle soit encore le parent pauvre de la politique sanitaire (même si des efforts ont été faits ces dernières années), car c'est et ce sera un élément déterminant pour maîtriser les dépenses de santé.

2.5. ASSOCIER LE PUBLIC, LUI FAIRE PRENDRE CONSCIENCE DE LA NON GRATUITÉ DES MÉDICAMENT ET DE L'IMPORTANCE DE RÉDUIRE LES GÂCHIS.

(Professeur J.-P. Tillement lors de la table ronde)

Et pourquoi pas aussi revenir à la mention du prix, car cette invisibilité du prix pour les patients, cette apparente « gratuité », ne facilite pas la prise de conscience par la population de la valeur du « bien ». NB : On pourrait ainsi profiter de l'expérimentation qui va démarrer avec l'introduction de notice électronique, pour réintégrer le prix dans les données visualisées par les patients.

Car à côté des pénuries, on observe également certains gâchis qui ne vont pas dans le bon sens et ne sont certainement pas neutres dans les déficits de l'assurance maladie concernant le budget Médicament, même s'ils ne sont pas mesurables.

Pour réussir, la prise de conscience doit être élargie à la population, laquelle est dépourvue d'une vision claire de l'industrie du médicament et des évolutions qui se sont produites depuis le début des années 2000 et qui l'ont fragmentée. L'émergence d'une industrie du générique à la fin des années 90 et au début des années 2000, ainsi que d'autres évolutions, rend obsolète la vision encore perçue en France d'une industrie « nationale » qui maîtriserait l'ensemble des étapes de la vie d'un médicament (Recherche, développement/essais cliniques, enregistrement, production, commercialisation) et dont les marges seraient importantes. Entre-temps, nombre d'étapes ont été délocalisées ce qui a fragilisé notre souveraineté. La mondialisation est passée par là. Cette vision erronée entraîne des conséquences, car elle empêche de rechercher collectivement des solutions appropriées au déficit de souveraineté. Les Académies ont certainement un rôle à jouer ensemble pour faire comprendre la situation et faire prendre conscience de ce qui se joue actuellement.

3. SESSION 2 - SOUTENABILITÉ DES PRIX FACE AU DÉFI DE L'« INNOVATION »

C'est le thème de la **deuxième session** de cette séance bi-académique « **Soutenabilité des prix face au défi de l'innovation** » avec 5 interventions et une table ronde.

La fixation du prix des nouveaux médicaments (qui ne signent pas tous un progrès thérapeutique) répond à des règles transparentes, légales ainsi que conventionnelles. Cependant, il est moins sûr que le prix lui-même soit si transparent que cela. Alors, qu'en est-il vraiment ? Comment sont fixés les prix des médicaments innovants en France, qu'achète-t-on, « de l'espoir ou du progrès » ? Quels sont les déterminants de ces prix ? Et comment se projeter dans l'avenir, en termes de soutenabilité du système, alors que les prix « affichés » de certains médicaments semblent atteindre des sommets ?

3.1. LA FIXATION DU PRIX DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES EN FRANCE—DR J.-P. SALES

Intervention du Dr. Jean-Patrick SALES, Vice-président du Comité économique des produits de santé (CEPS) en charge de la section médicament

A titre introductif,

Rappelons-nous que le sujet des prix élevés de médicaments innovants n'est pas un sujet nouveau. On peut se rappeler à la fin des années 1980, l'arrivée des inhibiteurs de la pompe à protons qui a vu une

multiplication des coûts d'un facteur 10 à 15 par rapport aux antisécrotoires gastriques, antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine type cimétidine ou ranitidine. Dans la même période, nous avons pu observer un accroissement phénoménal des coûts lors du passage des fibrates aux statines. Le surcoût pour l'assurance maladie fut d'un milliard d'euros par an. Et ce milliard d'euros par an, c'est plus que le surcoût de l'arrivée des antiviraux dans le traitement de l'hépatite C. Il s'agit donc d'une succession de chocs de dépenses, qui se reproduisent en fait tous les 2 ou 3 ans. On peut multiplier les exemples, comme l'arrivée des inhibiteurs de l'intégrase dans le traitement anti-VIH, ou l'arrivée de l'Avastin® (bevacizumab) en oncologie (1/3 des dépenses liste en sus, fin des années 2000). Ainsi, nous pourrions citer toute une cohorte de produits notamment dans le cadre des maladies rares. Le premier médicament (oncologie) qui a véritablement heurté la communauté médicale, et les associations de patients, ce fut le Yervoy® (ipilimumab), dans les années 2011-2012, facturé 70 000 euros pour 4 cures (pour une personne de 75 kg). Ensuite, en 2014-2015 sont apparus les médicaments antiviraux de l'hépatite C (Sovaldi® et associations), lesquels sont assez singuliers parce qu'il y a eu un débat sur leur prix, alors que le sujet était bien davantage une question d'impact budgétaire, avec beaucoup de patients à traiter avec un médicament coûteux, cependant que tout le monde avait oublié à cette époque-là ce qu'était un médicament qui guérissait. C'était pourtant la première fois que nous avons un produit de cette nature. 2015-2016, c'est l'arrivée des premières immunothérapies anti-PD1. Le choc budgétaire ne fut pas initial, mais secondaire, puisqu'à ce jour, pour un médicament comme le Keytruda® (pembrolizumab), nous en sommes à la 17^e ou 18^e extension d'indications thérapeutiques. On peut citer aussi le Spinraza® (nusinersen), oligonucléotide antisens, premier médicament à visée curative contre l'amyotrophie spinale. Le tournant majeur peut être fixé à l'arrivée des CAR-T cells. En 2019, nous avons vu apparaître des prix mondiaux. Jusqu'à présent, il était classique que les prix revendiqués en Europe soient moins élevés qu'aux USA. Avec les Car-T-cells, les prix revendiqués sont, au taux de change près, identiques à ceux des USA. Il y a certainement deux explications à ce changement. La première explication tient au coût lui-même, puisque la chaîne de valeur et la logistique de ces Car-T-cells fait à peu près le tour de la Terre, avant d'arrivée dans les veines du patient. La deuxième explication tient au fait que, lors de la première présidence de Donald Trump, ce dernier a indiqué que les prix de nouvelles thérapies aux USA seraient indexés sur les prix européens. Cela a vraisemblablement poussé les entreprises à tirer vers le haut leurs revendications concernant les prix européens, pour minimiser les conséquences aux USA. Toujours est-il que depuis les Car-T-cells et, après 2020, les thérapies géniques Luxturna®, Zolgensma®, Zynteglo®, Libmeldy®, les revendications de prix sont alignées mondialement (bien sûr on parle ici des pays développés, qui sont les seuls à pouvoir financièrement utiliser ces produits).

Si on regarde la courbe des prix en PFHT (prix fabricant hors taxes) nets des médicaments pris en charge, on voit que les mécanismes de régulation ont permis de maîtriser l'escalade des prix entre 2009 et 2020, en dépit des chocs de dépenses évoqués. C'est d'ailleurs ce qui a été reproché à l'Etat français par les industriels, à savoir ne pas avoir assuré une croissance suffisante aux revenus du secteur.

Comment sont fixés les prix des médicaments en France ?

En fait, il faut bien comprendre que l'on part d'un socle législatif et conventionnel très contraint, qui guide les négociations de prix et les encadre. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est donc un « espace » particulièrement contrôlé et maîtrisé par des règles et des contraintes posées par l'Etat et le législateur. L'évaluation se fait à partir des déterminants qui ressortent des avis de la Commission de transparence, c'est à dire, l'indication thérapeutique, les comparateurs, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et la taille de la population cible. Le principe, en France, est donc de « tarifer » à la valeur thérapeutique. Comme procède-t-on ? En premier lieu, on cherche à déterminer combien coûte une prise en charge de référence. Nous avons des règles très précises pour choisir le comparateur ou les comparateurs. On construit alors, à partir de leurs posologies, leurs durées de traitement, un coût de traitement net pour l'Assurance maladie de la prise en charge de référence. Et c'est ce coût de traitement net qui sera proposé à l'entreprise pour son nouveau produit, en le modulant. Si l'ASMR est de niveau 3, on le modulera à la hausse. Si l'ASMR est de niveau 4, on va chercher à le conserver. Si l'ASMR est de niveau 5, on cherchera à obtenir une diminution du coût par rapport au coût de référence.

Les règles conventionnelles signées entre le CEPS et l'organisation professionnelle des entreprises du médicament (Leem) donnent droit aux entreprises à des avantages si les ASMR sont compris entre ASMR 1 et ASMR 3. Dans ce cas, le principal avantage de ce statut est d'obtenir un prix européen c'est-à-dire qui ne soit pas inférieur à la moyenne des prix des 4 pays européens de référence, l'Allemagne, le Royaume Uni, l'Espagne et l'Italie. Il y a donc un prix facial et un prix net qui résulte de l'appréciation de la valeur en fonction des règles fixées. Et l'on met en place aussi un système de remises vis-à-vis de l'Assurance maladie. Il est important de ne pas considérer ces remises comme des remises commerciales (au sens où une remise serait demandée en fonction du volume vendu) mais bien comme un moyen de connecter le prix net correspondant à la valeur thérapeutique qui a été évaluée et déterminée selon ces règles strictes et le prix facial [prix affiché].

Pour rejoindre le sujet de cette séance bi-académique, qui porte sur la soutenabilité, on peut s'intéresser à la croissance des prix, essayer d'en apprécier l'ampleur et ce qui la tire vers le haut. Entre 2022 et 2023, on a eu en ville une croissance de 7,7 % et, sur le marché hospitalier, une croissance de 18 %.

En ville, la croissance des dépenses est liée à l'arrivée des inhibiteurs de l'interleukine (chef de file Dupixent®), des médicaments du SNC (chef de file Vyndaquel®), des Inhibiteurs du SGLT2 (chef de file Forxyga®), des inhibiteurs du facteur Xa –(chef de file Eliquis®), des facteurs VIII et substituts (Hemlibra®). Ensuite, les médicaments orphelins ont eu une croissance phénoménale (+ 28%) soit 5 milliards d'euros – derrière, se cachent en fait nombre d'anticancéreux en « xième ligne » et pas seulement des traitements de maladies rares. L'amplitude de la croissance a été cependant essentiellement portée par deux médicaments Vyndaquel® (dans l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie) et Kaftrio® (traitement des patients atteints de mucoviscidose). La croissance du marché hospitalier a été portée essentiellement par Darzalex® (daratumumab), premier anticorps monoclonal anti-CD38 dans le traitement du myélome multiple et les CAR-T cells. Enfin, avec les médicaments en accès précoces ou en accès compassionnels, selon les nouvelles modalités mises en place en 2021, on a assisté à une progression considérable, puisqu'ils représentent 1, 6 milliards d'euros (soit une augmentation de 48 %).

Voilà aujourd'hui le paysage de la croissance et cette croissance résulte de deux éléments principaux : l'arrivée de nouveaux produits coûteux, et l'amplification de la dépense au bout de quelques années par le jeu des extensions d'indication, lesquelles sont aujourd'hui beaucoup plus rapides et beaucoup plus fréquentes. Bien sûr c'est le propre des médicaments biologiques qui s'adressent à des mécanismes d'action cellulaire ubiquitaires. De fait, ces médicaments sont progressivement positionnés dans diverses pathologies, qui n'ont pas nécessairement à voir entre-elles (biothérapies avec des indications en rhumatologie, en dermatologie, gastro-entérologie, ...) ou encore des immunothérapies qui vont traiter des cancers très différents. Aussi, il faut bien comprendre que vient se greffer au mécanisme toujours existant de prises de marché ou de remontées de ligne en cancérologie, un nouveau mécanisme d'extension extrêmement rapide et d'amplitude inconnue jusqu'à 2020.

Si on s'intéresse aux remises en 2023, sur un marché de 35 milliards, elles avoisinent les 7 milliards d'euros. Elles touchent majoritairement des médicaments innovants, et majoritairement à l'hôpital.

Les cinq leviers de la régulation

En fait, il n'existe que 5 leviers concernant la régulation future de la soutenabilité.

Le premier est la fixation initiale des prix, avec pour question à se poser : « qu'est-ce qu'on achète ». On cherche à acheter un « supplément de santé » et la question qui se pose est de déterminer comment on l'évalue. En fait, on l'évalue de manière assez frustrée au travers de l'ASMR avec des produits innovants ou faiblement innovants. Est-ce qu'il ne faudrait pas affiner cette appréciation du « supplément de santé » apporté par une prise en charge par le biais d'une évaluation médico-économique ? Cela fait partie des directions possibles, qui sont d'ailleurs en cours de réflexion et de développement, sans pouvoir vous en parler à ce stade, compte tenu de l'état d'avancement de cette réflexion.

Le deuxième levier est celui des baisses de prix conventionnelles. Ces baisses de prix touchent majoritairement des produits matures Si ces baisses de prix doivent prendre de l'ampleur il faudra les étendre à des produits moins matures. Et c'est un sujet actuellement de négociation avec les organisations industrielles représentatives.

Le 3^e levier passe par les régulations financières de nature légale. C'est tout le sujet de la clause de sauvegarde qui est passée d'un mécanisme de simple sauvegarde ou de précaution à un mécanisme qui est d'action permanente compte tenu de l'augmentation de la dépense.

Le 4^e moyen de maîtrise correspond directement à l'enveloppe médicament du budget santé dont la croissance finalement guide les mécanismes précédents c'est-à-dire, plus l'enveloppe est importante, moins nous devons procéder à des baisses de prix, moins il y aura de clauses de sauvegarde, plus l'enveloppe a une trajectoire stricte ou restreinte, plus les 2 autres mécanismes doivent être puissamment actifs.

Le 5^e moyen de maîtrise passe par les actions de bon usage en termes de de soutenabilité mais de fait, ils sont assez périphériques voire marginaux. Surtout, ce moyen ne doit pas nous exonérer des réflexions que nous pouvons avoir sur les 4 premiers leviers.

3.2. FACE AUX ÉVOLUTIONS DE L'ÉVALUATION DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS, QUE PAIE-T-ON : DE L'ESPOIR OU DU PROGRÈS ? – PR. G. BOUVENOT

Molécules nouvelles, elles sont porteuses d'espoir et à ce titre une utilisation thérapeutique rapide est souhaitable et souvent vivement revendiquée. Elle impose alors aux autorités de santé une décision rapide susceptible d'être critiquée, considérée comme insuffisante ou prématurée. En outre, elle ne préjuge pas d'un intérêt durable qui ne sera confirmé, ou non, qu'après un temps d'observation suffisant. D'où l'intérêt d'une évaluation adaptée à chaque nouveau médicament : c'est le titre du deuxième exposé, celui de l'évaluateur, qui observe d'un œil critique l'évolution de ces évaluations, soumises aux pressions sociétales et le risque de délivrance d'AMM trop précoce ou d'accord accéléré (Accelerated Approval).

Intervention du Professeur Gilles Bouvenot, membre de l'Académie nationale de médecine - professeur émérite de la faculté de médecine de Marseille – ex-Président de la Commission de la transparence

NOTA : Les éléments développés par le Professeur Gilles Bouvenot lors de cette séance ont fait l'objet d'une publication dans le Bulletin de l'ANM : BOUVENOT G - Réflexions sur l'évaluation des médicaments et leur mise à disposition face aux évolutions sociétales- Bull Acad Ntle Med 2025 ; 209 (1) : 49-56.

Des exemples récents

Il s'est passé pendant le mois de novembre 2024 deux événements qui illustrent le thème de cette présentation.

Le premier évènement est le retrait récent par la FDA de l'AMM accordée en 2016 à OCALIVA®⁴ (acide obéticholique) dans la cholangite biliaire primitive dans le cadre d'une procédure d'approbation accélérée.

⁴ De son côté, l'agence européenne (EMA) a recommandé le 6 septembre 2024 l'abrogation de l'AMM conditionnelle d'OCALIVA. La décision d'abrogation par la Commission européenne a été suspendue par la Cour de justice de l'Union européenne en attendant l'instruction du dossier par la Cour, suite à l'introduction d'un recours. Cette AMM d'OCALIVA avait été accordée sous réserve que des éléments supplémentaires issus d'un nouvel essai puissent confirmer l'efficacité et la sécurité de ce médicament. Cette nouvelle étude n'a pas montré de différence significative avec le placebo.

Le deuxième événement concerne Leqembi® (lécanemab) dans la maladie d'Alzheimer. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait recommandé de ne pas accorder d'AMM. Selon le Comité, l'effet observé de Leqembi® sur le retard du déclin cognitif ne contrebalançait pas le risque d'effets secondaires graves associés au médicament, en particulier la survenue fréquente d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA), impliquant un gonflement et des saignements potentiels dans le cerveau des patients ayant reçu Leqembi. Après recours du laboratoire et réexamen de son avis initial, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a finalement recommandé le 14 novembre 2024 d'accorder une AMM pour les patients qui n'ont qu'une seule copie ou aucune copie d'ApoE4, une certaine forme du gène de la protéine apolipoprotéine E. La décision prend appui sur les résultats sur un sous-groupe dans lequel les complications encéphaliques n'atteignent pas les 12% comme dans la population globale des essais mais seulement 8%. Comprendre sur quelle base le chiffre de 8 % a paru acceptable n'est pas évident.

Dans les deux cas, on peut considérer que ces situations sont l'illustration de la pression de « revendications sociétales ». L'EMA a-t-elle subi des pressions ? en tout cas, la question mérite d'être posée et c'est une situation préoccupante. Cette situation tire certainement son origine de trois facteurs.

En premier lieu, il est clair que du côté des patients et de leurs associations, il faut bénéficier **sans délai** des futurs progrès (ou prétendus tels) dès leur apparition. On peut illustrer cette revendication par la réaction d'un certain nombre d'articles de journaux après le refus en 2024 de l'EMA d'octroyer l'AMM du masitinib dans la SLA où l'on put lire « *Jusqu'à quand les patients atteints de SLA en Europe et en France vont-ils être ignorés alors qu'un traitement est disponible Outre-Atlantique ?* ».

En deuxième lieu, ce sont les pressions, non seulement des chercheurs mais également des organismes de recherche voire d'instances officielles, pour recourir dans certaines circonstances à des *méthodes plus appropriées* que la méthode éprouvée d'essai comparatif randomisé contrôlé en double insu – laquelle reste le 'Gold standard' de l'évaluation, et ce au motif que ce moyen d'évaluation bien connu serait un frein à l'accès à de nouveaux traitements.

Et en troisième lieu, le message ambiant d'ordre politique, qui est porté par le slogan « **Favoriser l'accès à l'innovation** » - revient sans cesse dans les discours.

Mais, prenons garde à ne pas confondre Innovation (ou nouveauté) et progrès. Innovation ne signifie pas systématiquement progrès. Prenons garde à ne pas transformer le médicament en une marchandise et le patient en un consommateur. Prenons garde de ne pas dégrader le niveau de preuve. Evaluer plus vite, quitte à évaluer moins bien, ou changer de paradigme en matière d'évaluation en fonction des circonstances peut être dangereux.

Alors quels sont défis à relever par les Autorités de santé (les régulateurs) dans ce contexte de pression sociétale ? Difficile d'aller contre en effet. Pour exemple, on retrouve dans le plan Cancer 2009-2014 les ingrédients de cette pression. En 2024, un équilibre est encore à trouver entre mise à disposition rapide et sécurité des patients, objectifs possiblement contradictoires.

Il faut donc manier avec précaution les quatre souhaits énoncés dans ce plan 2009-2014 : (1) Donner plus de poids aux connaissances physiopathologiques et pharmacologiques pour obtenir une AMM ; (2) Utiliser des biomarqueurs ou d'autres critères intermédiaires pour raccourcir la durée des essais ; (3) Inclure moins de patients ; (4) Accepter une certaine dégradation du niveau de preuve par le recours à des méthodes moins rigoureuses mais proposées comme mieux adaptées à certaines circonstances ou mode d'action des produits.

De façon synthétique, il ne faudrait pas passer, comme L. Sandman, spécialiste de l'éthique, le formule sous forme de question : *n'est-on pas en train de passer de l'Evidence-based medicine à la Hope-based medicine*⁵ ?

Les enjeux sécuritaires de ces évolutions étant considérables, il n'y a pas lieu de s'étonner, qu'à l'inverse, des prises de position de plus en plus nombreuses dans la littérature scientifique qualifient nombre d'AMM octroyées de laxistes, d'inappropriées sinon d'injustifiées. L'existence non exceptionnelle de discordances d'avis entre FDA et EMA alimente aussi ce questionnement (ex de aducanemab, lecanemab) et fait naître des inquiétudes.

La controverse concernant l'emploi de critères intermédiaires (CI) d'évaluation :

Ces critères intermédiaires (CI) sont acceptés dans bon nombre de cas (charge virale, séroconversions, réponses cytologiques et cytogénétiques, ...). Ces critères intermédiaires sont utiles pour identifier les patients éligibles aux traitements et également pour préciser certains éléments lors de la rédaction des RCP. Toutefois, il ne faut pas confondre critère intermédiaire et critère de substitution (CS).

Les critères de substitution sont intéressants s'ils répondent à la définition : d'une part, corrélation CS et survenue du critère clinique et d'autre part, relation permettant de prédire la quantité d'effet clinique. En fait, il existe très peu de critères de substitution opérationnels. La plupart du temps, il faut se contenter de critères intermédiaires (que les anglosaxons désignent globalement sous le terme de « surrogate »). En oncologie, c'est la survie globale (OS) versus la survie sans progression (PFS).

La littérature scientifique actuelle est très critique vis-à-vis de la PFS dont elle récuse la validité en tant que critère de substitution. Nombre de personnalités scientifiques⁶ sont hostiles à l'utilisation systématique de la survie sans progression. Elles en contestent la fiabilité de mesure, même lorsque cette mesure est centralisée, et où elles constatent que la plupart du temps il n'y a jamais eu de démonstration de corrélation indiscutable entre la survie sans progression et la survie globale.

L'article de Prasad (2015) a montré que sur 36 essais dans lesquels il y avait une survie sans progression, au bout de 4 ans de recul seuls 5 de ces essais ont pu montrer, par des compléments d'information, une survie globale améliorée.

Au-delà de l'oncologie, dans moitié des CI listés par la FDA pour **l'évaluation des maladies chroniques** non cancéreuses, ne justifiant pas une mise à disposition en urgence, les CI n'ont jamais fait l'objet d'une validation -Wallach (2024).

Homologation accélérée des médicaments aux USA : de nombreuses critiques

Les critiques de la procédure d'homologation accélérée sont unanimes. Dans bon nombre de cas⁷, nous sommes dans le domaine du « Hope-based Medicine » et non pas de « l'Evidence based medicine » dans

⁵ From evidence-based to hope-based medicine? Ethical aspects on conditional market authorization of and early access to new cancer drugs - Lars Sandman 1, Jan Liliemark 2

PMID: 28578075 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.009 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578075/>

⁶ Prasad (2015), Michiels (2017), Gyawali (2017, 2018, 2020), Walia (2022), Merino (2023)

⁷ Gyawali (2019), Mahase (2021), Mehzer (2021), Sachs (2021, 2022), Mitra-Majumdar (2022), Breakes-Read (2022), Gyawali (2023), Ribeiro (2023), Kaplan (2023), Liu (2024)

bon nombre de cas : nous ne pouvons que constater la **fragilité des données disponibles lors de l'AMM, des tailles d'effet souvent minimes et d'une insuffisance des études confirmatoires (quand elles sont réalisées)** [Surrogates (2/3 des approbations), essais monobras (119/254), essais basket...]

Tous ces auteurs reprochent une absence de démonstration formelle ultérieure d'efficacité (112/252 ; 139/278 ; 119/254), un non-respect de la doctrine de retrait en l'absence de démonstration d'efficacité et de faibles niveaux de preuve acceptés même en cas d'AMM « classiques » (60 essais monobras)

On peut tout à fait admettre que l'on utilise éventuellement des essais monobras s'il s'agit de mettre à disposition des patients des médicaments d'urgence vitale, en l'absence d'alternatives. Cependant, que pour des AMM classiques ne réclamant pas d'urgence, l'on ait recours aux mono-bras est tout à fait discutable.

AMM conditionnelles dans l'Union Européenne : un consensus mou

Pour l'Europe, à propos d'AMM conditionnelles, il y a moins de remises en cause dans la littérature scientifique. Ces AMM assujetties à la production d'études démonstratives ultérieures ne font pas l'unanimité mais la littérature leur est globalement moins défavorable qu'à l'égard de la procédure accélérée de la FDA. Il est reproché toutefois que les démonstrations ultérieures d'efficacité tardent à venir, quand elles viennent.

Alors pourquoi la littérature internationale est-elle moins sévère avec les AMM conditionnelles de l'Europe ? Certainement parce qu'il y a davantage de refus d'octroi UE vs octroi US que l'inverse (Xie 2023), ce qui signe une plus grande exigence en termes de preuve. De plus, le nombre de retraits de médicaments ayant failli à démontrer ultérieurement une efficacité clinique indiscutable n'est pas négligeable. Ainsi, en 2 ans, en 2023 et 2024, 4 recommandations de retrait ont été formulées :

- **2023** Blenrep® (myélome 2020) échec en PFS ; Adakveo® (drépanocytose 2020) non supérieur au placebo et % élevé d'EI
- **2024** Translarna® (Duchenne 2014) constat d'un B/R défavorable après 10 ans ! Ocaliva® (cholangite biliaire primitive 2016) non supérieur au placebo après 8 ans !

Cependant il est un peu déconcertant de constater, comme le fait le danois A. Cramer en 2023, que ces résultats indiquent une divergence dans les politiques d'approbation entre la FDA et l'EMA et impliquent soit que certains groupes de patients aux États-Unis n'ont pas accès à un traitement médical pertinent, soit que certains groupes de patients dans l'UE sont traités avec des médicaments sans rapport bénéfice/risque positif ».

Allan Cramer, The Lancet (2023)

« These findings indicate a discrepancy in the approval policies between the FDA and EMA and imply either that some patient groups in the USA do not get access to relevant medical treatment, or that some patient groups in the EU are treated with medicine without a positive benefit–risk balance ».

La question éthique de traiter des malades par des produits dont on met 8 à 10 ans à démontrer qu'ils ne sont pas efficaces reste entière et il faut se la poser.

Haute autorité de santé : la prudence de la Commission de la transparence

La Commission de la transparence est considérée comme prudente, parfois comme trop prudente. Pour sa défense, elle évoque la difficulté de se prononcer **sur un degré de progrès** à partir de données

préliminaires issues d'AMM conditionnelles. Par ailleurs, la Commission se doit de rendre des avis étayés à l'abri de toute contestation juridique et d'actions judiciaires.

Cependant il y a eu des évolutions. La Commission est maintenant chargée d'évaluer **les autorisations d'accès précoces**, soit en 2023, en pré AMM 16 accords/28 dossiers, en post-AMM 73 accords sur 81 (152 médicaments, 128.000 patients)

Un cas d'espèce récent est celui du tofersen (Qalsody®) dans la SLA (AMM européenne sous circonstances exceptionnelles), qui a fait l'objet d'un refus de la HAS en octobre 2024 au motif que le « critère principal clinique est non significatif (NS) vs placebo ». Dès lors, on a vu fleurir des pétitions et des messages du type « *Je suis triste et en colère. Pour moi, cela sonne comme un arrêt de mort* ». Certains KOL [Key Opinion Leaders] considèrent cette décision inacceptable et incompréhensible. Cependant, les arguments qu'ils mettent en avant sont particulièrement légers « *certain éléments plaident en faveur de son efficacité : baisse du taux de protéine SOD1, chute des neurofilaments...* ». Comment juger du progrès avec des arguments non cliniques de cet ordre.

On doit cependant souligner l'inflexion récente de la doctrine de la Commission de la transparence sur le recours possible, sous conditions, à des comparaisons indirectes (avec des essais monobras par exemple).

Recherche d'un équilibre au bénéfice des patients entre développement clinique « accéléré » et maîtrise du degré d'incertitude

Que recherche la Commission de transparence ? c'est un équilibre entre le bénéfice des patients et le danger que le médicament peut faire encourir. Autrement dit un équilibre entre développement clinique accéléré et maîtrise du degré d'incertitude.

A ce propos, il est intéressant de noter un avis de la commission de la transparence concernant une indication particulière de Keytruda ® [Keytruda a environ 30 indications reconnues actuellement en Europe et environ 40 aux États-Unis] dans le cadre d'un essai basket (Essai Basket Keynote 158) . Keytruda a obtenu une AMM de la FDA et de l'EMA mais un avis défavorable de la CT dans cette indication. Il est intéressant de prendre connaissance de l'argument de la CT « *l'introduction de ce médicament s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle* ».

On voit bien qu'il y a un désir de la Commission de la transparence, lequel n'est pas de respecter la comparaison directe, de respecter telle ou telle critère obligatoire, mais de faire part de son jugement sur les dangers que certains médicaments, encore mal évalués, pourraient faire courir au patient

Conclusions

La question se pose de déterminer si nous ne payons pas trop pour l'espoir en face de résultats concrets décevants en termes de qualité et de quantité de résultats CS.

Dans bon nombre d'AMM octroyées, tant outre-Atlantique qu'en Europe, après x années de mise sur le marché, dans près de 50% des cas, il n'a pas été possible de démontrer réellement l'efficacité du produit.

C'est une tendance inquiétante.

Certes, l'évaluation des médicaments s'est ouverte aux revendications sociétales et politiques au nom d'un accès plus rapide. L'évaluation des nouveaux médicaments s'est ouverte aux demandes pressantes de chercheurs et d'instances publiques de recourir à de nouvelles méthodes plus adaptées que l'essai clinique randomisé pour juger des performances de nouveaux types de traitements émergents qui ne pourraient pas être facilement démontrées par l'essai clinique randomisé. Ce recours à de nouvelles méthodes n'est pas

condamnables en soi. Mais il faut rester conscient qu'on risque d'aboutir à une dégradation du niveau de preuve, que seule pourrait compenser une taille d'effet très importante, ce qui n'est pas si souvent le cas.

Taille de l'effet ; rappelons-nous que, suite de la 2^e Guerre mondiale, quand la streptomycine a été mise à la disposition des cliniciens, il n'a pas été utile de réaliser un essai clinique comparatif pour démontrer que la streptomycine était efficace dans la méningite tuberculeuse, laquelle était constamment mortelle jusque-là. Effectivement, l'importance de la quantité d'effet du produit doit être prise en compte pour accepter ou non ce genre de niveau de preuve dégradé méthodologiquement.

Cela doit nous alerter sur le fait qu'il conviendrait donc de n'envisager le recours à ces méthodes que pour des candidats-médicaments à forte présomption d'efficacité dans un continuum entre simple innovation, progrès incrémental et révolution thérapeutique. Nos décisions ne devraient-elles pas reposer tout autant sur les risques éventuels encourus par les patients (ces produits étant encore insuffisamment évalués, même s'ils sont porteurs d'espoir) que sur l'importance des besoins médicaux non couverts ?

C'est une recherche d'équilibre, qui n'est pas simple à trouver évidemment, car au regard du devoir de ne prendre que des décisions dûment justifiées, les incertitudes scientifiques peuvent conduire à l'immobilisme, ce qui n'est pas souhaitable. Cependant, nous devons nous obliger à ne pas dériver de façon itérative vers des solutions trop faciles.

3.3. LE COÛT DE CERTAINS MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX CONFRONTÉS À LEURS RÉSULTATS – PR. F. GUILHOT

Responsable d'un groupe de travail de l'Académie de médecine, le Pr François Guilhot s'alarme de l'envolée des coûts de certains traitements innovants du cancer. Pour lui, la France doit s'engager dans le développement des cellules CAR-T d'origine institutionnelle au sein d'un réseau français. Il conclut ici que pour les CAR-T cells, si elles étaient fabriquées en France, cela permettrait d'économiser 28 millions d'euros par mois.

Son intervention situe les médicaments nouveaux dans les traitements des cancers, leurs indications, les coûts qu'ils génèrent et les résultats qu'ils obtiennent. Il objective des rapports qualité/prix très différents selon les molécules utilisées. S'agissant des autorisations de mise sur le marché octroyées sur la base de réponse, la survie globale des patients n'est pas toujours démontrée dans les décisions de la FDA et de l'EMA. Il préconise les études en vie réelle de coût/ efficacité et propose de réfléchir à la possibilité de déprescrire en onco-hématologie.

Intervention du Pr. François GUILHOT, Académie nationale de Médecine, onco-hématologue, CHU Poitiers

D'abord, quelques chiffres sur le cancer

Il ne s'agit que d'une estimation : le nombre de nouveaux cas de cancer en France en 2023 est estimé à 433 136 patients. Le nombre de décès à 169 910. Le coût annuel est d'environ 22,5 Md€ soit 12,1 % des dépenses de l'Assurance maladie.

En 25 ans, si on observe en nombre cumulé d'autorisations de mise sur le marché en oncologie, on voit qu'il y a eu très peu de nouvelles molécules cytotoxiques développées. En revanche, il y a eu une explosion de médicaments ciblés et de produits biologiques ciblés.

Les trois grandes étapes de progrès dans le traitement du cancer sont les suivantes :

- 1998 : Inhibiteurs de tyrosine kinase exemple : leucémie myéloïde chronique et sarcomes
- 2006 : Inhibiteurs de points de contrôle - mélanome (prix Nobel de médecine 2018)
- 2018 : CAR-T cells : autorisation de mise sur le marché FDA 2018 : leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes myélomes

Et l'on se rappellera que l'histoire a commencé avec l'arrivée des anti -HER2 dans le cancer du sein (1993) et des anticorps monoclonaux dans les lymphomes (1997).

Pour chacune de ces catégories de médicaments, il y a un aspect vertueux et un aspect moins vertueux.

Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Mon premier exemple, sur lequel j'ai beaucoup travaillé est celui de la leucémie myéloïde chronique.

Avec les traitements classiques par chimiothérapie standard la survie était à peu près à 50% au bout de 3 ans. Avec les ITK, le pronostic a été complètement bouleversé avec 90% de survie « vraie » à 15 ans.

| Prix traitement de leucémie myéloïde chronique | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Inhibiteur de la Tyrosine Kinase | Prix mensuel (Euros) | Taux de survie | Tolérance |
| imatinib | 753,46 | 95% à 5 ans - 90% à 15 ans | Tolérance correcte |
| dasatinib | 1394,44 | 90% à 5 ans | Toxicité sérieuse |
| nilotinib | 2723,72 | 96% à 5 ans (10 ?) | Toxicité sérieuse |
| asciminib FDA octobre 2024 | 4695,73 | Taux de réponse Suivi 18 mois | Tolérance excellente |

Guilhot F, Hehlmann R, BLOOD, accepté pour publication, octobre 2024 - 15 études académiques ; 8 études industrielles - 10498 patients

La première thérapeutique ciblée, l'imatinib, a un taux de survie exceptionnel à 15 ans comparé à l'hydroxycarbamide [chimiothérapie classique]. L'imatinib se caractérise aussi par une assez bonne tolérance.

L'industrie pharmaceutique a voulu faire mieux et nous proposer des ITK plus puissants au motif qu'ils allaient entraîner plus de réponses moléculaires.

En fait, pour certaines molécules, la contrepartie en a été une toxicité sérieuse. Le dasatinib n'augmente pas le taux de survie par rapport à l'imatinib. Or, le prix est double et sa toxicité est sérieuse. Le nilotinib à un taux de survie du même ordre que l'imatinib, mais une toxicité sérieuse avec des cas d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde et son prix est presque 4 fois supérieur qu'à celui de l'imatinib.

Quand on regarde les courbes de survie de l'essai prospectif randomisé entre l'imatinib et le nilotinib, les 2 courbes sont absolument superposables. Cela pose le problème de l'utilisation de médicaments qui ne sont pas finalement si bénéfiques que cela.

Pour l'asciminib, le plus récent, nous ne connaissons pas encore le taux de survie à 5 ans. Il présente une tolérance excellente. Son prix est presque 7 fois supérieur à celui de l'imatinib.

Au coût de traitement lui-même, il ne faut oublier de rajouter le coût de la stratégie de surveillance, laquelle se traduit par des tests moléculaires fréquents et assez onéreux. En début de traitement, ces tests sont nécessairement mensuels.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Des résultats exceptionnels

Ces inhibiteurs ont été à l'origine d'un prix Nobel⁸ en 2018.

Ils ont révolutionné le pronostic du mélanome, cancer gravissime.

| Traitement du mélanome par inhibiteur de points de contrôle | | | | |
|---|-------------------|-------------------|---------------|---------------|
| Inhibiteurs | pembrolizumab 200 | pembrolizumab 400 | nivolumab 240 | nivolumab 480 |
| Prix du produit | 5 294,08 € | 10 588,16 € | 2 481,18 € | 4 962,36 € |
| GHM 28Z07Z public | 418,51 € | 418,51 € | 418,51 € | 418,51 € |
| Séances/an | 17,38 | 8,7 | 26,07 | 13,03 |
| Coût annuel | 99 284,81 € | 95 758,03 € | 75 594,92 € | 70 112,74 € |

Coût annuel par patient : 244 196 – 304 916 € pour certains médicaments

L'arrivée de ces inhibiteurs a révolutionné le pronostic du mélanome, cancer gravissime, dont la médiane de survie dans les cas métastatiques de stade III et IV était de 12 mois avec un traitement par chimiothérapie standard ayant un coût annuel approximatif de 2000€.

Arrivés en 2012, les inhibiteurs de point de jonction jouent sur le système immunitaire et permettent une meilleure efficacité de notre système immunitaire- j'insiste sur ce point parce que ces médicaments sont efficaces du fait de la physiopathologie du cancer cutané et du mélanome. Les premiers ont montré une efficacité exceptionnelle.

⁸ Le Docteur James Allison et le Professeur Tasuku Honjo ont reçu le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en octobre 2018 pour « leur découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative »

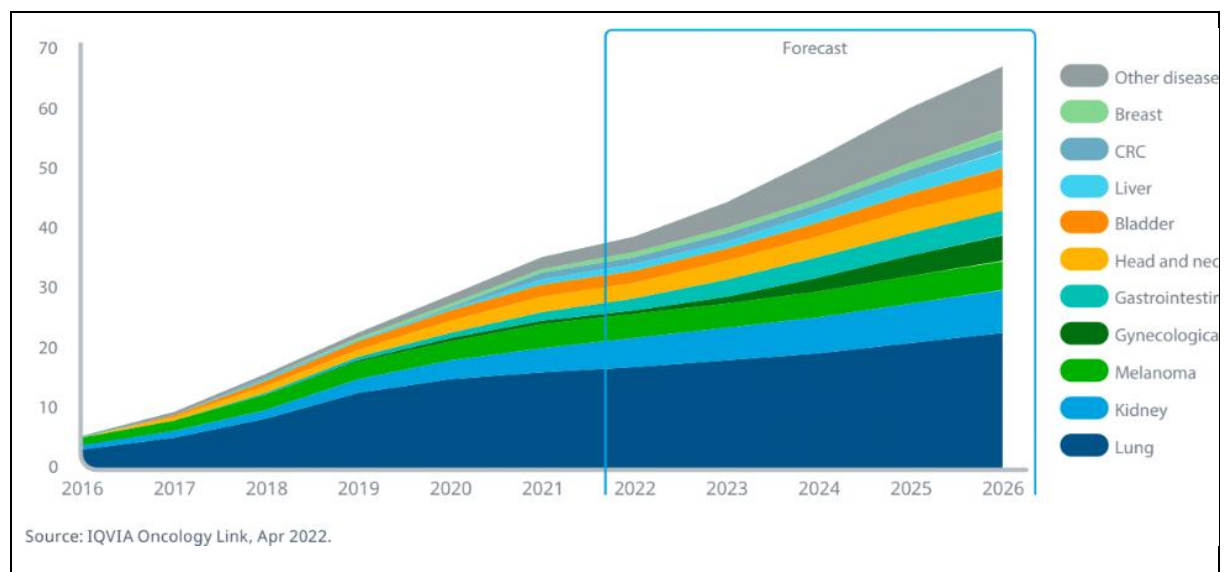
C'est la première fois, que lors du congrès annuel de l'American Society of clinical oncology (ASCO), en séance plénière annuelle, nous avons sous les yeux des résultats d'un essai de phase 1 considérés comme exceptionnels.

Le coût annuel de ces inhibiteurs à partir des prix affichés tourne entre 70.000 et 90.000€. Et ce coût ne représente pas le coût global de prise en charge du malade. Le coût global est beaucoup plus important surtout lorsqu'il y a lieu d'envisager des associations d'inhibiteurs de points de jonction. Il faut intégrer le coût de l'hospitalisation de jour (perfusion nécessitant une surveillance particulière en hôpital de jour). Le coût global tournerait donc entre 240.000 et 300.000€.

Quel est le résultat ? Si la médiane de survie est de 12 mois avec la chimiothérapie standard, avec les inhibiteurs des points de jonction, ici les résultats sont tout autres. Les résultats de l'essai check mate 67⁹, actualisé il y a 2 mois dans le New England Journal de Medicine, essai prospectif qui testait des inhibiteurs de points de jonction, montrent une survie estimée à 3 ans à 68% et à 10 ans à 52%. Il s'agit de résultats exceptionnels. Il s'agit là d'un progrès majeur dans le traitement de ce cancer gravissime.

L'autre aspect qui est très intéressant, observé également dans les leucémies, est lié à la survie spécifique. Cela signifie qu'actuellement une certaine proportion des patients ne décéderont plus de leur cancer ou de leur leucémie (LMC) mais d'une autre cause, « presque » naturelle. Et c'est le cas dans le mélanome métastatique.

Des dépenses aussi liées aux extensions d'indication



Ventes d'anti PD1/L1 dans le monde en Md \$

L'aspect moins vertueux, d'ordre économique, est lié au fait d'une utilisation linéairement croissante des anti PD1/L1 depuis 2016 avec l'arrivée progressive de nombreuses extensions d'indication.

⁹ Wolchok JD et al. Essai check mate 67- NEJMED 15 septembre 2024

On voit dans le graphique ci-dessus toutes les cibles cancéreuses qui sont maintenant concernées. Par exemple, pour le pembrolizumab (Keytruda®), de 17 indications en 2014¹⁰, il s'agit à ce jour de 40 indications enregistrées à la FDA. Ce qui pose problème, c'est qu'en cancérologie, l'implication du système immunitaire n'existe pas dans toutes les tumeurs. Elle est avérée dans le mélanome, dans le cancer du rein (où le système immunitaire joue un rôle important), ce qui justifie l'utilisation des inhibiteurs de points de jonction.

L'avis de la HAS en novembre 2024 traduit cette situation. Voici les cancers pour lesquels on peut utiliser un inhibiteur de point de jonction ; il s'agit d'autorisations limitées en association avec la chimiothérapie :

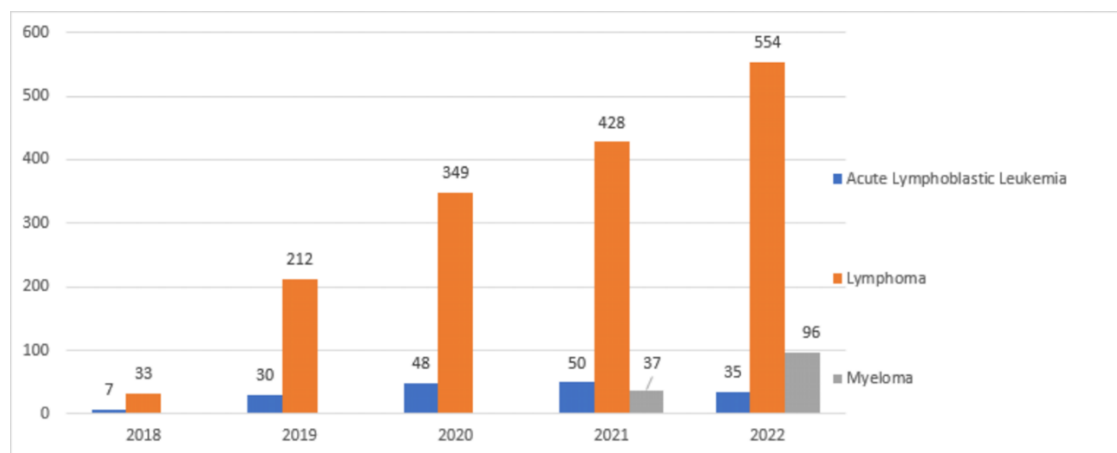
- Cancer du rein, adjuvant ASMR III ; survie sans maladie versus placebo
- Carcinome urothélial non résecable ou métastatique accès précoce
- Carcinome sein triple - ; ASMR IV ; essai versus placebo
- Cancer des voies biliaires ASMR IV ; effet + survie
- Adénocarcinome gastrique ASMR III ; essai + double aveugle
- Cancer endomètre ; col ; œsophage

L'effet est mesuré en survie sans récurrence. Il n'y a pas toujours des données sur la survie globale concernant ces différentes cibles. C'est un peu l'aspect négatif de la question de l'utilisation de ces thérapeutiques.

CAR-T cells

Leur première autorisation de mise sur le marché, par la FDA, date de 2018.

Il faut s'intéresser à trois grands exemples : la leucémie aiguë lymphoblastique – le lymphome et le myélome



Si on s'intéresse aux données enregistrées dans le registre français (Source registre DESCAR-T-LYSARC), le nombre de cellules CAR-T cells réinjectées en France par année, depuis 2018, est en évolution constante, d'autant que la technologie s'améliore constamment (NB : originellement dans mon service il fallait attendre 3 à 4 semaines pour voir revenir les cellules lymphocytaires transduites et augmentées en nombre. A ce jour il faut compter sur 1 à 2 semaines. Et j'ai lu que récemment, on pouvait

¹⁰ Qian Sun et al. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2023) 8:320

même transduire directement dans le sang du patient et modifier les lymphocytes directement dans le sang du patient– Cf. J.Exp. Med. 2024 Vol. 221 No. 2 e20230903).

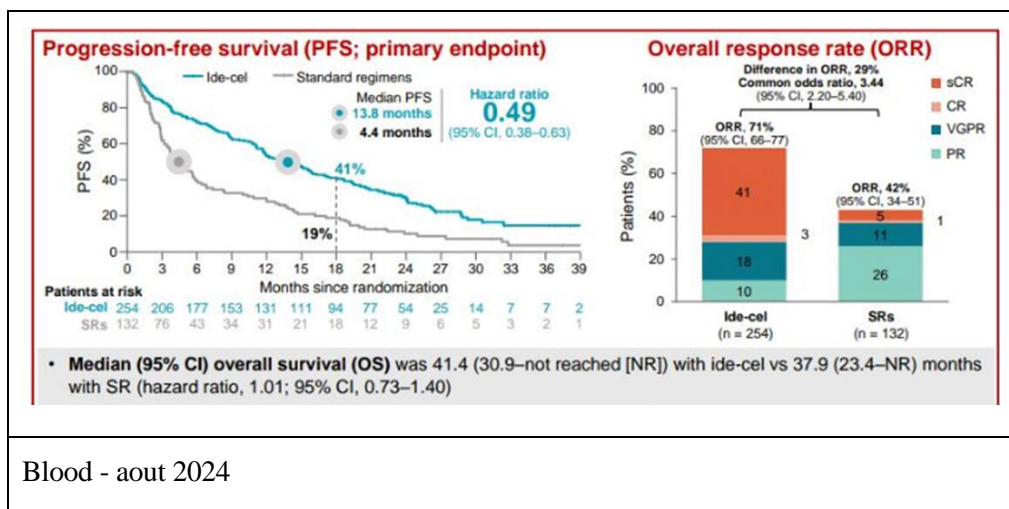
Voici les coûts

| | Indication résumée | Laboratoire | Approbation EMA | Taux réponses Globales % | Prix AP-HP € |
|--|--------------------|---------------|---------------------|--------------------------|--------------|
| Tisagenlecleucel (Kymriah®) | LAL R/R enfants | Novartis | Aout 2018 Mai 2022 | 81 | 304 000 |
| Brexucaptagen autoleucel (TeCar-Tus®) | Lymphomes | Kite/Gilead | Septembre 2022 | 53-86 | 368 000 |
| Brexucaptagen autoleucel (TeCar-Tus®) | LAL R/R adultes | Kite/Gilead | Décembre 2020 | 97 | 334 000 |
| (TeCar-Tus®) | MCL | BMS/Celgene | Aout 2018 Juin 2022 | 85 | 352 000 |
| Brexucaptagen autoleucel (TeCar-Tus®) | Lymphomes | BMS/Celgene | Avril 2022 | 82 | 240 000 |
| (TeCar-Tus®) | R/R | Jansen/legend | Aout 2021 | 94 | sans objet |

(données recensées par l’auteur)

Donc, les coûts s’échelonnent entre 240.000 et 350.000€ la perfusion.

Résultats dans le myélome

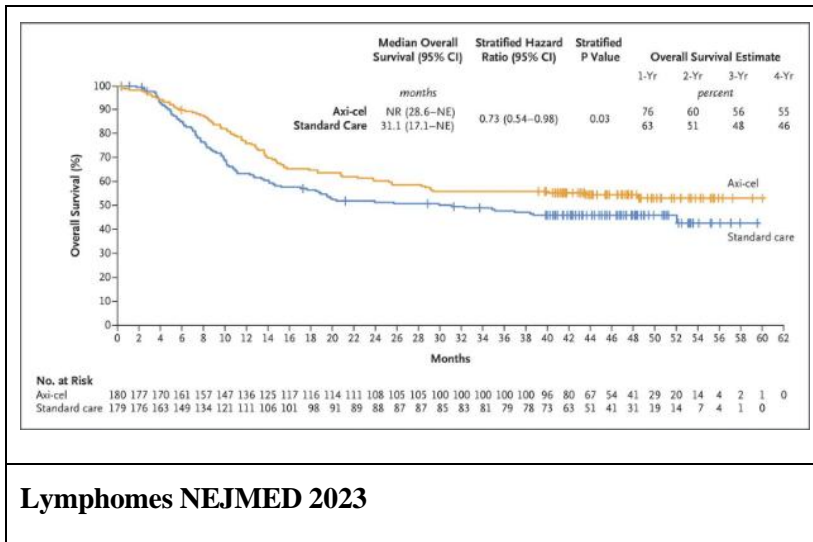


Blood - aout 2024

Les données sont exprimés en progression-free survival (PFS,primary endpoint) mais ce 41% est exceptionnel dans le myélome ce qui laisse penser que cela va se traduire probablement par une survie globale significativement augmentée.

Les résultats dans les lymphomes

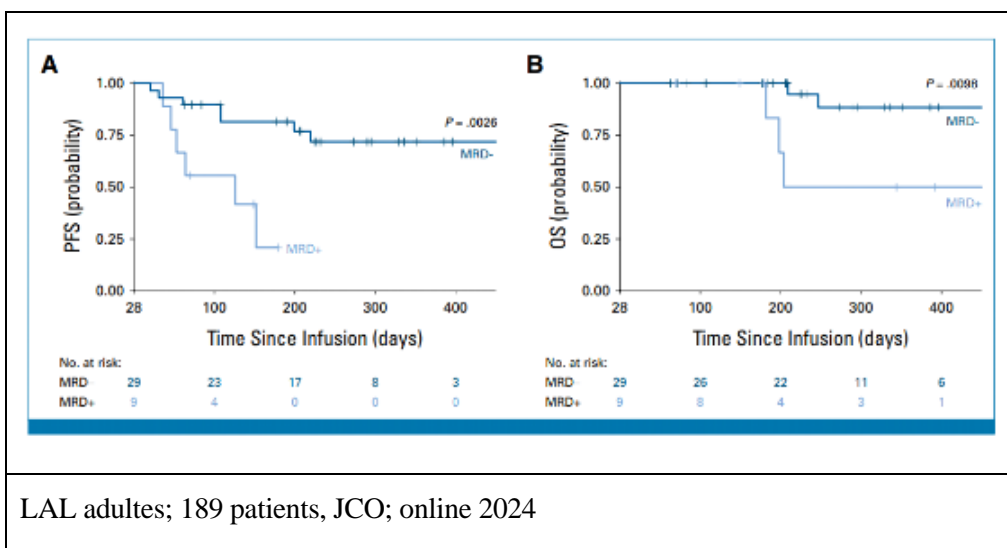
C'est le cas pour les lymphomes, dans un essai prospectif randomisé de Car-T cells versus le « standard of care », qui montre dans un effet positif sur la survie.



Résultats dans les leucémies aiguës lymphoblastiques

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, il ne s'agit pas d'essai prospectif mais concernant des enfants qui ont un risque de décéder très rapidement, nous considérons ces résultats comme relativement exceptionnels ; après 2 ou 3 lignes de traitement, dans 300 cas 85% RC ; à 6 mois une survie de 90% ; sans évènement de 73%

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte, un résultat récemment publié (JCO) concernant la survie des patients sans récurrence lorsqu'ils ont atteint une réponse moléculaire profonde et stable, « surrogate » marqueur qui est un critère de substitution qui pour nous a du sens.



Coût des CAR-T : il faut rapidement prévoir de produire en France

Le coût de traitement par Car T cells est très onéreux. Et il faut y insister, le coût réel du traitement ne s'arrête au coût de la perfusion des cellules transformées (297 666 à 327 000 € par perfusion). On peut considérer que le coût tourne en fait entre 400 00€ et 450.000€ parce qu'il faut collecter les cellules, préparer le malade à l'injection par chimiothérapie et traiter les complications.

Nous commençons à peine à tenter de produire en France (dans 3 centres académiques), à comparer aux pays qui actuellement font leurs « propres » CAR-T cells pour faire des économies ; Canada ; Danemark ; Espagne ; Liban ; Chine ; Inde

Une récente étude¹¹ très intéressante (enfants-adolescents atteints de leucémie - 37 cas ; 1-25 ans) montre que le coût de traitement par CAR-T cells, pour 90 jours de prise en charge d'un sujet jeune, est de 620.000 dollars et 70% de ce coût dans la prise en charge des patients est lié à l'hospitalisation. Cela souligne l'importance du regard que nous devons avoir concernant le coût de prise en charge : il ne faut pas tenir compte uniquement du produit, de la perfusion - c'est tout ce qui tourne autour qui est aussi très onéreux.

Si nous produisions nos propres CAR-T cells, j'ai pu estimer que nous ferions **28 millions d'euros d'économies par mois**.

Un tsunami financier

Nous sommes certainement à la veille d'un tsunami financier, à cause des hémopathies malignes où ce type de traitement devient de la routine (dans mon service c'est près de 60 à 70 cas traités). Cependant, dans les tumeurs solides cela se développe et dans les maladies auto-immunes où le système lymphocytaire est impliqué - Il faut se souvenir des premières publications publiées par les équipes allemandes au début de l'année 2024 dans le New England Journal of Medicine concernant les résultats dans le lupus, avec des résultats impressionnants, ce qui était inimaginable encore récemment.

Porter un regard critique sur les AMM

Une étude¹² qui réexamine les autorisations de mise sur le marché des anti cancéreux approuvés entre 2009 et 2013 par l'EMA pour 68 indications, met l'accent sur le fait qu'au moment de la mise sur le marché 35% montraient une augmentation de la survie (médiane à 2,7 mois) et 51% d'augmentation de la survie à 5 ans. Il y a donc des produits sur lesquels on mise beaucoup mais qui finalement, sur le moyen et le long terme, de donnent pas des résultats aussi satisfaisants.

Une autre série d'études¹³ (AMM octroyées par l'EMA entre 2015 et 2020) montrent que 132 nouvelles indications pour 62 molécules, acceptées dans 47% sur la base de biomarqueurs, mais uniquement 39% sur la survie globale. Donc le critère principal (survie globale) déterminant en hématologie n'est pas le critère qui a été fixé pour approuver ces nouveaux médicaments sur le marché. Cela pose question.

¹¹ Hoover A et al. Cancer Report ; 2024

¹² Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ 2017 ;359 : j4530 doi: 10.1136/bmj.j4530.

¹³ Falcone R, Lombardi P, Filetti M, Duranti S, Pietragalla A, Fabi A et al. Oncologic Drugs Approval in Europe for Solid Tumors: Overview of the Last 6 Years. Cancers 2022, 14, 889. <https://doi.org/10.3390/cancers14040889>

Concernant cette question des autorisations, il nous manque des études en vie réelle, des études en efficacité. C'est à réfléchir.

Apprendre à déprescrire

Et pour faire un clin d'œil à Gilles Bouvenot et à Patrice Quesneau, il faut apprendre à déprescrire. Dans mon service, nous avons commencé à diminuer les doses d'anticancéreux en considérant que lorsque le malade est en réponse ; il avait peut-être besoin moins d'anticancéreux.

La R&D française est passée à côté de toutes ces révolutions

Que souligner en conclusion ? En France, pendant 25 ans, nous avons vu passer le train. Nous n'avons pas été capables d'inventer et de produire des inhibiteurs de la tyrosine-kinase. Nous n'avons pas été capables d'inventer et de produire des inhibiteurs de points de jonction. Nous n'avons pas été capables d'inventer et de produire des CAR-T cells. Un de nos plus grands chercheurs, l'immunologiste français Michel Sadelain, que nous avons reçu récemment à l'Académie de médecine, qui a reçu en 2023, le prestigieux « Breakthrough Prize », considéré comme l'antichambre du prix Nobel, longtemps moqué pour ses travaux sur les cellules immunitaires qui viennent de révolutionner le traitement de certains cancers, a dû émigrer aux Etats Unis, il y a 15 ans pour poursuivre ses travaux de recherche.

3.4. LES MÉDICAMENTS INNOVANTS : DÉFIS ET MODÈLE ÉCONOMIQUE DU POINT DE VUE DE L'INDUSTRIE – DR E. BASEILHAC

Envisager la question des prix des médicaments innovants nécessite de s'intéresser à l'économie du médicament, depuis la phase de R&D jusqu'à sa production et sa commercialisation. En comprendre les ressorts. Il est ainsi difficile d'aborder le prix des médicaments innovants sans l'examiner aussi sous la perspective de l'industrie pharmaceutique. Comprendre ce qui se passe du point de vue de l'industrie pharmaceutique quand elle propose un prix de médicament est essentiel. D'autant que cette question est rarement abordée. L'arrivée relativement récente des Start-ups dans la chaîne de R&D, tout en boostant l'innovation, a fait monter les prix par leur modèle hypercapitalistique. Cependant, nous sommes certainement à un tournant avec un modèle qui devrait finir par trouver un équilibre, notamment du fait de l'augmentation de la demande mondiale et de l'arrivée d'innovations chinoises à bas coûts lesquelles devraient réorienter la création de valeur de l'industrie pharmaceutique, qui repose jusqu'à présent sur les prix, vers les volumes.

Pour autant en France, les prix sont opaques. Par le jeu des remises à la 1^{ère} boîte, il y a un prix facial élevé, concédé aux marchés internationaux (50 Etats dans le monde prenant le prix français comme référence) et un prix net, le « vrai » prix, beaucoup plus bas. Dans ce système du « double prix », le coût réel pour l'Assurance maladie n'a plus grand-chose à voir avec le prix affiché. Le différentiel est tel à ce jour qu'il risque de créer une « bulle économique » et avoir des conséquences à terme. Cette opacité alimente tout naturellement les incompréhensions du public et des ONG, lesquels ne peuvent apprécier la question qu'à partir du prix affiché, ce qui est source de malentendus.

Intervention du Dr Eric Baseilhac, membre de l'Académie nationale de Pharmacie- Spécialiste en gestion et politique de santé

Depuis la fin des années 2010 - en témoigne le nombre d'enregistrements de nouvelles molécules à la FDA- le nombre de nouveaux médicaments croit de manière extrêmement dynamique. En quelques années, nous sommes ainsi passés d'une vingtaine de nouvelles entités moléculaires par an à une cinquantaine... sachant qu'il ne faut pas confondre nouvelles molécules et innovations, comme le Pr. Gilles Bouvenot l'a appelé dans son intervention.

Pour raisonner sur la soutenabilité des dépenses, il est d'abord nécessaire de s'intéresser aux facteurs qui jouent un rôle sur leur croissance. Comme le montrent les analyses publiées chaque année dans les rapports d'activités du CEPS, ce n'est pas « l'effet prix » mais « l'effet structure », c'est-à-dire le remplacement de molécules anciennes peu chères par des molécules nouvelles plus onéreuses, qui est le premier facteur à l'œuvre. S'ajoute un deuxième élément, particulièrement visible s'agissant des traitements anticancéreux : l'effet populationnel qui mêle à la fois les conséquences du vieillissement de la population et de la chronicisation des traitements. L'amélioration notable des courbes de survie a pour conséquence positive de « chroniciser », certains traitements onéreux, ce qui pèse d'un poids de plus en plus considérable dans l'accroissement des dépenses.

Il n'y a pas d'étude française qui démontre qu'au moment de leur inscription, nous paierions aujourd'hui plus cher, en valeur nominale et à niveau d'innovation équivalent, les nouveaux médicaments que nous ne les payions auparavant. Ce qui résonne en revanche très fortement dans l'opinion publique, c'est le niveau qu'atteignent aujourd'hui les prix les plus élevés du marché. Lorsque Monsieur Noël Renaudin était président du CEPS (1999-2011), un prix maximum était accordé conventionnellement aux médicaments orphelins à hauteur de 50 000 € par patient. En 2018, ce sont les CAR-T-cells qui affichent les prix les plus élevés, de l'ordre de 350 000 €, niveau largement dépassé dès 2020 par les thérapies géniques dont l'unité de prix est le million d'euros.

Ces prix maximum ont une puissance symbolique extrêmement forte qui interpelle les industriels sur la rationalité de leur élaboration et leur impact sur la soutenabilité économique de l'Assurance maladie.

Les prix proposés par les industriels visent à satisfaire leur modèle économique

Pour élaborer sa proposition initiale, l'entreprise assigne au prix qu'elle propose trois objectifs : (1) amortir ses coûts de recherche et développement, (2) financer les coûts de production qui ne sont plus négligeables avec les biothérapies et les thérapies géniques, (3) avoir la capacité d'investir dans de nouvelles innovations. C'est la vertu sociétale du modèle économique que d'être en capacité continue d'investir pour générer le progrès thérapeutique.

Temps, risques et coûts

Les coûts de Recherche et Développement pour aboutir à la mise sur le marché d'un médicament sont de l'ordre d'1,5 Md\$ à 2,6 Md\$, d'après la méta-analyse la plus récente¹⁴. S'ils varient notablement selon les aires thérapeutiques (il existe un rapport de 1 à 4 entre le cancer et la sphère musculo-squelettique), les déterminants structurels des coûts sont à rechercher dans les notions de risque, de durée et de complexité du développement, sachant que plus de 60% des coûts de R&D sont liés au développement.

A la fin des études cliniques de phase III, c'est-à-dire au terme d'un parcours d'investissements de près de 10 ans, le développement d'un traitement anticancéreux aura encore une chance sur deux de se solder par un échec. Et il serait intéressant de prolonger ce raisonnement jusqu'après la commercialisation, selon l'alerte du Pr. Bouvenot, l'acceptation d'un certain niveau d'incertitude en vie réelle étant clé dans le partage de la valeur d'un médicament entre l'entreprise et les Pouvoirs Publics.

L'intrusion des Start'ups optimise l'innovation mais bouleverse la chaîne de valeur de la R&D

On ne doit pas ignorer les bouleversements majeurs survenus ces dix dernières années dans le modèle de R&D. Depuis le début des années 2010, ce sont les Start'up-biotech qui sont venues suppléer la relative atonie d'innovation des grands centres intégrés de recherche des multinationales pharmaceutiques. Ces

¹⁴ DI MASIJ, GARBOWSKI H, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, Journal of Health Economics, volume 47, May 2016

structures plus légères, plus flexibles, souvent créées par les chercheurs eux-mêmes, sont aujourd'hui à l'origine de plus de 60% des innovations commercialisées par les laboratoires.

Ce modèle, aujourd'hui dominant, fragmente la chaîne de R&D en interposant un maillon hypercapitalistique entre la recherche fondamentale (restée l'apanage d'un monde académique mal rémunéré) et les big pharmas, seules à même d'assumer les coûts et les risques inhérents au développement. Et cette surenchère n'est pas pour rien dans l'évolution du prix des médicaments.

Remettre à plat le partage de la valeur et des risques entre ces différents acteurs, tout au long de la chaîne de R&D, est sans doute un des grands enjeux de la rationalisation des prix des médicaments innovants. Tandis que les évolutions à l'œuvre sont partagées : 50 % des Start'ups commercialisent déjà leurs propres molécules.

Des coûts de production qui ne sont plus négligeables

Les coûts de production des médicaments biologiques sont nettement plus élevés que ceux des médicaments chimiques. Selon une analyse SMART Pharma réalisée en septembre 2021 à partir des 20 plus gros laboratoires dans le monde, la part des coûts de production dans les revenus des biothérapies serait de l'ordre de 30%.

Au sein des biomédicaments, les thérapies géniques représentent un modèle non encore abouti. La cherté du « ticket d'entrée industriel » (lorsqu'il s'agit de construire un outil de production à l'échelle du monde)¹⁵, la faible efficacité des processus de production¹⁶ et la précarité de la création de valeur à partir de médicaments qui guérissent des populations limitées, expliquent les prix pharaoniques demandés.

En a-t-on pour son argent ?

Une autre dimension nécessaire à appréhender la question du coût des médicaments innovants est celle de la valeur obtenue en échange. Sans préjudice de la valeur constatée en vie réelle, le rapport d'activités¹⁷ de la Commission de la transparence en 2023 nous éclaire sur le fait que le nombre de médicaments ayant été reconnus comme innovations (ASMR 1 à 3) à l'entrée est passée entre 2015 et 2023 de 6 % à 21% de médicaments évalués. Nous payons donc des nouveaux médicaments qui sont à bon droit des médicaments plus chers car ils sont plus souvent des médicaments innovants. Les payons-nous trop chers ? une étude IQVIA¹⁸, qu'il conviendrait d'actualiser, montre qu'en 2019 la France payait, au moment de leur arrivée, les médicaments innovants à un niveau inférieur aux prix accordés dans les autres pays européens.

Les biais des remises à la 1^{ère} boîte

Pour raisonner, enfin, de l'impact budgétaire des innovations, il convient de connaître exactement ce que l'on paie. Un biais croissant s'est interposé, ces dernières années, entre le prix public d'un médicament, connu de tous, et son prix réel : celui qui impacte réellement le budget de l'Assurance maladie. Il s'agit du biais des remises dites « à la première boîte ». Comme le rappelait le Vice-Président du CEPS, 66% du

¹⁵ Reducing cost of goods for gene therapy, summary of a Frost and Sullivan industry Forum. Le coût de production d'une thérapie génique serait compris entre 0,5 et 1 M\$ (plus de 50% de leur prix)

¹⁶ 70% des vecteurs sont perdus lors de la phase de purification alors que le processus de « transfection » (intégration des gènes dans les vecteurs viraux) laisse de nombreuses particules vides

¹⁷ Rapport d'activités de la Commission de la Transparence, 2023

¹⁸ Etude IQVIA pour le Leem, juin 2019, www.leem.org

montant des remises contractées aujourd'hui à l'issue de la négociation du prix des progrès thérapeutiques, sont des remises perçues dès la vente de la première unité. Cette pratique d'un « double prix » traduit la tension croissante entre l'exigence des laboratoires d'obtenir un prix de niveau international¹⁹ et la contrainte budgétaire des Pouvoirs Publics. On ne saurait la regretter lorsqu'elle a permis ces dernières années l'accès des patients français aux innovations thérapeutiques. Mais l'évolution exponentielle des montants interroge sur la pérennité d'un tel système. L'opacité, liée à la confidentialité légale des remises, fausse de plus en plus les raisonnements publics sur le véritable coût des médicaments. L'écartement croissant du prix facial d'un prix-valeur constitue une « bulle économique » dont on appréhende qu'elle subisse le sort commun des bulles : éclater.

Qu'en est-il du véritable impact budgétaire des médicaments ?

Déarrassé des remises de toutes natures²⁰, qui dépassent tout de même en 2023 les 7 milliards d'euros, on peut analyser l'impact réel des médicaments sur le budget de l'Assurance maladie. Relativement aux dépenses totales de l'Assurance maladie (ONDAM), la part des dépenses nettes de médicaments est passée de 12% en 2010 à 9% en 2022. Cette baisse paradoxale (en dépit de la démographie, du vieillissement de la population, de la chronicisation des maladies et de la survenue de trois vagues d'innovations²¹), est le fruit d'une régulation drastique des médicaments autant que d'une sous-capitalisation budgétaire au regard des besoins croissants. Dans le prolongement du diagnostic porté par la Mission Borne en 2023, il est temps d'en tirer les conséquences en termes de réformes structurelles.

Une dimension éthique

Au-delà de la soutenabilité budgétaire, la question du prix des médicaments innovants n'est jamais évoquée sous l'angle éthique. Pourtant, les enjeux d'universalité d'accès, d'équité des prix pour les populations non solvables, de sous-capacité industrielle ou budgétaire entravant l'approvisionnement, de transparence, de participation des patients, de partage de risques et de valeur... soulèvent des questions éminemment éthiques. Les poser comme telles aiderait probablement à trouver des solutions au-delà des impasses économiques du cadre actuel dans lequel nous raisonnons.

Vers une évolution du modèle économique ?

A court terme, des réformes sont nécessaires pour arrêter la course folle et délétère d'une régulation toujours plus drastique derrière des prix d'innovations toujours plus élevés. Proposer des prix plus modérés à l'entrée en contrepartie d'une meilleure prévisibilité des revenus apparaît être l'équation raisonnable d'un nouveau « deal » entre l'industrie et les Autorités dont il ne faut toutefois pas sous-estimer les difficultés liées à l'interdépendance internationale des prix.

A moyen terme, des forces sociétales et géopolitiques sont à l'œuvre qui, sur les prochaines décennies, devraient faire évoluer le modèle économique. La pression des opinions publiques, l'augmentation mondiale de la demande favorisée par l'essor démographique et l'accès à la couverture maladie universelle des continents en développement, la tenaille sino-américaine avec d'un côté l'arrivée d'innovations chinoises à bas coûts, de l'autre la volonté farouche des Etats-Unis de réduire leur différentiel de prix avec

¹⁹ Plus de 50 pays dans le monde prennent en compte le prix français dans la détermination du prix de leurs médicaments

²⁰ Remises produits (dont remises à la 1^{ère} boîte), remises d'accès dérogatoires, clause de sauvegarde

²¹ Nouveaux traitements de l'hépatite C en 2014, immunothérapies anticancéreuses en 2016, thérapies géniques et cellulaires en 2018

l'Europe, l'optimisation de l'efficacité des chaînes de R&D et de production par l'intelligence artificielle et les progrès technologiques... toutes ces évolutions devraient réorienter la création de valeur de l'industrie pharmaceutique, qui repose jusqu'à présent sur les prix, vers les volumes. Comme les arbres, les prix des médicaments ne pourront pas monter jusqu'au ciel !

3.5. PRIX DES MÉDICAMENTS, INNOVATION, INCERTITUDE : À LA RECHERCHE DE GARANTIES CONTRACTUELLES -PR. F. MERGERLIN

Décider d'acquiescer ou de rembourser un médicament relève d'une triple urgence : le patient est pressé par sa maladie, l'industriel par la concurrence, le décideur public par notre pacte politique (et les comptes de la Nation). D'un point de vue éthique, nul ne peut prétendre garantir l'efficacité clinique à un patient. Mais pour les médicaments onéreux ciblés, la garantie économique de l'acheteur face au risque d'échec est en question : ceci du fait parfois de l'incertitude quant à la transposabilité en « vie réelle » du résultat établi à l'issue d'essais protocolisés, et quant à la durée de ce résultat dans le temps à sécurité clinique constante. Gérer cette incertitude pour faciliter l'accès au marché est devenu un domaine de créativité contractuelle internationale entre vendeurs et acheteurs. Les pétitions de prix associées à certaines innovations stimulent notamment une politique de résultat, en triptyque : satisfait ou remboursé, paiement si succès, paiement tant que succès. Pourquoi, comment, jusqu'où ? C'est ce que nous esquissons ici.

Intervention du Pr Francis Megerlin, membre de l'Académie nationale de Pharmacie - professeur de droit et d'économie de la santé à l'Université de Strasbourg / EUCOR.

Avertissement : les images font référence au diaporama présenté en séance. Cf. Site internet AnP. https://www.acadpharm.org/dos_public/AnP_MGL_pres_APRES_MIDI_20241120.pdf

Le Dr. Eric Baseilhac vient de suggérer que, en matière de médicaments innovants onéreux, la question des prix évoluait vers un modèle affiné basé sur les accord prix/volumes. J'ai envie d'introduire ici les accords prix/résultat pour le patient : si l'industriel souhaite légitimement un retour sur investissement, les cliniciens et la collectivité nationale aussi, afin que perdure notre concept de solidarité nationale, soit l'engagement par tous à la protection de chacun.

L'accès au marché de « l'innovation »

(Image 1) – L'accès aux médicaments « innovants » est placé sous le coup d'une triple urgence : le patient est pressé par sa maladie, l'industriel par la concurrence, le décideur public par notre pacte politique. Cela met l'accès au médicament sous tension, car cet accès nécessite un accord sur le prix remboursable. Or, le prix est consenti selon la valeur perçue (enjeu méthodologique de l'évaluation des technologies de santé), ou selon les valeurs en présence, puisque nombre d'autres dimensions doivent aussi être prises en compte – dont industrielles et de souveraineté, nous l'avons vu ce matin.

Innovation : « espoir ou progrès »

(Image 2) – L'innovation considérée porte-t-elle donc espoir, ou progrès ? Juristes et économistes peuvent seulement constater que les médicaments dits « innovants » portent des espoirs vibrants et des pétitions de prix croissantes, au motif d'innovation notamment. Comme l'a indiqué le Pr. Gilles Bouvenot, il arrive que les progrès soient d'évaluation difficile, voire même que certains soient jugés « non quantifiables » en l'état documentaire, avec un fort impact sur la suite des procédures, dont de négociation des prix. L'évaluation des médicaments au travers des dossiers généralement présentés par les industriels conduit parfois à la multiplication des réserves méthodologiques des évaluateurs, quant à la conception voire à la conduite des essais protocolisés, par lesquels le dossier entend démontrer l'intérêt ou la supériorité du nouveau médicament. Cela met en exergue les questions de transposabilité et de durée des résultats en vie réelle (c'est-à-dire en pratique de soins) : dans le cas considéré, l'espoir qui motive l'achat, est-il aussi un progrès qui motive le paiement ?

Espoir – incertitude – prix innovation +++

(Image 3) – Du fait de l’incertitude parfois quant à l’apport clinique à terme de certaines innovations, combiné au prix très élevé demandé, les évaluateurs et *in fine* les décideurs politiques, sont dans le désarroi. L’aversion de ces derniers au risque économique (c’est-à-dire, au risque de ne pas retrouver en vie réelle, la valeur perçue à l’issue des essais telle qu’elle aura fait consentir au prix) peut ainsi retarder, voire paralyser la décision – donc le contrat, le soin au patient et le progrès technologique. Comment surmonter l’aversion à ce risque ? Au-delà de l’autorisation qui échappe à notre sujet (mais participe de points soulevés par le Pr. Gilles Bouvenot), des approches « conditionnelles » sont apparues : « remboursement conditionnel », « prix conditionnel », « paiement conditionnel ». Ces approches aboutissent parfois au concept de « partage de risque » voire de « transfert de risque », lesquels visent à surmonter l’aversion au risque économique et ses conséquences.

Floraison des propositions contractuelles post AMM

(Image 4 à 8) – Il en résulte une floraison de propositions contractuelles entre vendeurs et acheteurs pour l’acquisition de médicaments, dont la littérature internationale propose divers classements. Nous n’allons pas les analyser ici. Notons seulement que les « boîtes à outils » présentées ont une visée tantôt descriptive et explicative, tantôt inductive : elles suggèrent des approches contractuelles pour faciliter la décision, donc l’accès au marché. Elles incorporent les approches contractuelles précitées, qui complètent les traditionnelles approches prix/volume voire prix/budget capé (et la panoplie des remises commerciales qui les accompagnent). Ces nouvelles approches mettent en exergue la « performance » ou le « résultat » des médicaments innovants onéreux. Mais l’examen et la comparaison de ces classements variés, mettent parfois en évidence des contradictions entre eux, et le terme « performance » y est rarement précisé. Or, ce terme, polysémique en français comme en anglais, est souvent employé de façon équivoque, ce qui est à l’origine de multiples déconvenues – essentiellement des acheteurs publics. Deux points sont en tous cas certains : nul ne peut éthiquement garantir un résultat clinique au patient, et l’obligation *médicale* reste « de moyens ».

(Image 9) – Au-delà de la théorie, avec l’expérience internationale, est apparue une distinction nette : d’un côté, les contrats incorporant de complexes études observationnelles dites « statistique multivariée », conçues pour des conclusions à terme ; d’un autre côté, des contrats simplement appuyés sur le relevé au fil de l’eau, **dans des registres**, du résultat établi par l’atteinte d’indicateurs clés de performance cliniquement pertinents. La complexité inflationniste des études de statistique multivariée, la difficulté de dénouer les contrats qui les incorporent, ont nourri une prévention justifiée des acheteurs à l’égard de la première approche. En revanche, la seconde approche, qui vise non pas à l’analyse de performance selon des variables multiples discutables et discutées, mais à l’enregistrement de résultat selon un indicateur KPI²² (à l’échelle individuelle, ou à l’échelle populationnelle selon le % de succès), retient désormais toute l’attention. Elle ne disqualifie pas la première, qui peut posséder une pertinence pour d’autres applications de transformation des systèmes, échappant ce jour à notre propos.

Nouvelles approches ?

(Image 10) – Parmi les propositions qui mettent en exergue le résultat clinique, plutôt que le volume de ventes, se distinguent les contrats de « partage de risque » et de « transfert de risque ». Le « partage de risque » vise rigoureusement au co-développement d’une technologie nouvelle : il y est recouru, quand nul ne s’aventurerait seul dans un champ d’innovations très coûteuses et incertaines. Si sa visée de co-développement devrait rigoureusement conduire à la copropriété de l’invention, il est en pratique souvent invoqué, dans le champ pharmaceutique, pour déguiser en fait des remises commerciales (remises pour défaut de performance attendue). Bien distinct, le contrat de « transfert de risque » consiste, lui, en la

²² KPI = Key Performance Indicator, ou indicateurs clés de performance (ICP)

garantie économique du résultat contracté : le défaut d'atteinte en vie réelle, du résultat auquel le vendeur s'est engagé, donne lieu à reversement en tout ou partie de la somme payée, voire conditionne son paiement.

Nouvelles assiettes, nouvelles interactions ?

(Image 10) – De tels contrats sont depuis longtemps connus dans d'autres domaines technologiques. Dans le champ pharmaceutique, ces contrats apparaissent aussi innovants que les « innovations » dont ils peuvent faciliter l'accès au marché (sans préjudice de leur autorisation et évaluation initiale). Ils y sont inégalement désirés par les industriels selon leurs produits, mais apparaissent parfois la solution de déblocage. En France, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 a même introduit un concept de paiement « au résultat » étalé : pour des médicaments très onéreux à prétention ciblée, consistant en l'occurrence en une cure initiale qui fait espérer des effets la vie durant, le concept est d'étaler les paiements, pour ne payer que tant que dure le résultat contracté. L'échec conduirait à l'arrêt des paiements. A côté du « satisfait ou remboursé » (théorisé en France par le Pr. François Lhoste), puis du « paiement si succès » (développé en Italie par le Pr. Filippo Drago), apparaît ainsi le « paiement tant que succès », introduit par notre législateur pour des cas particuliers.

Quoi, Quand, Combien de temps ?

(Image 11) – Ce qui *in fine* détermine le paiement de ces médicaments innovants onéreux, n'est plus la valeur *a priori* (SMR ou ASMR), ni le volume utilisé. L'assiette de paiement est leur résultat clinique constaté en pratique de soin. Mais contracter sur un indicateur clef de performance (KPI) défini à l'avance, suppose la validation de sa pertinence clinique par les instances dédiées : le Pr. Gilles Bouvenot a pointé l'incertitude des « marqueurs intermédiaires », invoqués en l'absence de données disponibles à terme. Savoir ce sur quoi l'acheteur contracte ; savoir quand apparaît (et disparaît) le résultat espéré ; donc combien de temps ce dernier dure, suscite une littérature internationale croissante, en réaction notamment aux autorisations parfois rapides de certains médicaments. Le changement d'assiette de paiement peut renouveler, clarifier et apaiser de façon intéressante les interactions entre industriels et cliniciens : le résultat résultant souvent d'une stratégie thérapeutique, il est concevable de mettre à disposition d'outils d'aide à la décision des médecins (intelligence artificielle, biomarqueurs, technologies de suivi) selon un « package » non inflationniste, l'intéressement industriel étant lié au succès.

Défi de l'évaluation des nouveaux médicaments

(Image 12) – Cette approche s'inscrit dans un nouveau panorama de l'évaluation des technologies de Santé en Europe. Historiquement nationale – en France depuis 2004, parfois coopérative avec le réseau EUnetHTA, l'évaluation clinique va devenir commune aux Etats membres de l'Union, en application d'un règlement européen en vigueur à compter de 2025 – d'abord dans le champ de l'oncologie. Cette évaluation clinique commune vise à défragmenter les approches nationales : leur dispersion (divergences d'évaluation, différenciation des délais, retards de différences de décisions, etc.) est la cause notoire de préoccupations fortes – tant des médecins, patients et décideurs publics, que des industriels grands ou petits. Ce contexte nouveau, de l'évaluation clinique commune, ne peut exclure l'incertitude (comment sera-t-elle traitée au niveau européen ?), laquelle restera à gérer au niveau national. Le règlement prévoit une actualisation continue des données donc des évaluations, et n'exclut pas des demandes nationales d'études additionnelles selon les populations traitées, les comparateurs utilisés, et standards nationaux de pratique.

Défi de financement, Défi compétitif

(Image 13 et 14) – Quel que soit le contexte de l'évaluation clinique, la dynamique contractuelle ici présentée pourrait être excitée ou au contraire effacée (au profit d'un détestable rationnement) par la dégradation forte de nos finances publiques ; mais aussi, plus largement, par un contexte d'économie de guerre et/ou de hiérarchie dure des priorités. Au défi financier pour les payeurs – donc pour notre

collectivité et sa cohésion, s'ajoute le défi compétitif pour les producteurs : des acteurs émergents comme la Chine et l'Inde, sont entrés dans la course de l'innovation. Or, leur nette montée en gamme (qualité, technologies, indications, résultats) peut aussi conduire à des stratégies de rupture compétitive. Elles pourraient changer profondément le jeu, avec par exemple, pour certains produits, un prix unique, mondial, bas, non négociable. Cela pourrait conduire jusqu'à des monopoles de fait. Les conséquences d'abord heureuses peuvent devenir redoutables pour notre sécurité sanitaire et notre souveraineté, cf. notre propos du matin.

Perspectives ?

(Image 15) – Dans ce contexte dynamique et toujours plus contraint, au côté donc du raffinement des accords prix/volume (par ailleurs pertinents en soi dans de nombreux champs), nous pensons que les accords prix/résultats sont, pour les innovations onéreuses considérées, une alternative crédible à la perspective du rationnement. L'assainissement de l'assiette de paiement pourrait permettre de nouvelles interactions entre industriels et cliniciens, jusqu'à la transformation des organisations pour la performance clinique et l'efficacité globale ? Peu ou pas délocalisables (donc moins susceptibles de débordement compétitif et de risque souverain), ces approches à explorer reposent sur la confiance. De nouveaux contrats pourraient contribuer à la restaurer : selon cette philosophie et avec ces outils, une co-construction du futur n'est-elle pas envisageable ?

Cette communication reprend notre étude développée parue dans le numéro spécial (colloque du 40^{ème} anniversaire de l'AFDS, La Sorbonne) de la RDSS 2022, accessible intégralement sur <https://hal.science/hal-04814661v1/file/FINAL%202022%20AFDS%3ARDSS.pdf>

3.6. TABLE RONDE

Résumé de l'intervention de Madame la professeure Muriel Dahan, directrice de la recherche et du développement d'Unicancer, Personnalité Qualifiée Conseil Stratégique des Industries de Santé CSIS, précédemment directrice des recommandations et du médicament à l'INCa, Professeure associée Université Paris Cité - Membre de l'Académie nationale Pharmacie -

Le cancer reste la pathologie qui tue le plus dans le monde et qui nécessite beaucoup de progrès parce qu'il ne s'agit pas d'une seule pathologie mais de fait, de nombreuses. La recherche y est donc primordiale.

Il faut y insister : de façon plus générale, **le soutien à la recherche** reste et restera déterminant pour l'avenir. On voit à quel point c'est le démarrage de tout progrès.

Aussi, comme tous les intervenants l'ont souligné, au travers de leurs exposés, **il nous faut repenser le modèle**, car l'escalade actuelle des prix nous amène progressivement dans une impasse. Elle est en partie compréhensible, avec la complexité de certaines productions et leur coût (CAR-T cells, thérapies géniques), l'individualisation croissante des traitements avec la médecine de précision, les coûts de développement, l'inflation des normes, etc. Mais l'escalade est aussi liée à un phénomène spéculatif qu'il faudrait mieux maîtriser, celui des start-ups biotechs qui doivent être rachetées par les Big Pharma avec des valorisations atteignant des sommets sans précédent.

Pour cela, **il faut sans doute réfléchir à l'articulation entre la recherche industrielle et la recherche académique**, chacune étant fondamentale, et ayant partie liée. Certes, la recherche industrielle reste indispensable – elle doit absolument être soutenue et valorisée en fonction de ses mérites en termes d'avancées et de progrès thérapeutiques – mais une meilleure articulation bénéficierait à la performance de la R&D.

Surtout, il y aurait lieu de **rechercher des mécanismes permettant davantage de fluidité et de réactivité**. Tout va beaucoup plus vite aujourd'hui qu'au siècle dernier, alors que les processus de mise à disposition des thérapies aux patients ont évolué beaucoup plus lentement. Actuellement, nous restons figés sur les premières données issues des essais cliniques dits « pivot », ayant permis l'instruction de la demande d'AMM et l'établissement des premiers avis de la Commission de la transparence. Pour répondre aux observations du Professeur Bouvenot, je ne pense pas qu'il s'agisse de remettre en question l'Evidence-based medicine ni le modèle des études randomisées en double insu. Il ne s'agit pas de cela. **Mais il nous faut davantage penser en termes de modalités de suivi et de compréhension de la place de telle ou telle thérapeutique en rapport avec l'arrivée permanente de nouvelles données, liées à la fréquence des avancées**. Le dispositif est figé sur les 2 grandes étapes, que constituent l'AMM et l'Avis de la transparence. Il faudrait pouvoir revoir plus régulièrement ce que l'on a admis à un temps t - réexaminer comment on peut mieux servir tel patient avec tel profil, telle caractéristique biomoléculaire nouvellement accessible grâce à l'arrivée de nouveaux tests diagnostiques. Et en tirer plus facilement des conséquences en termes de stratégies thérapeutiques, pour éviter des errances thérapeutiques ou des traitements dont le rapport B/R n'est plus aussi évident dans une indication donnée.

Pour cela, **il est souhaitable de multiplier les études académiques pour évaluer de façon indépendante la place du médicament, mieux comparer**. Réagir plus vite, apprendre à déprescrire, revoir plus rapidement nos stratégies thérapeutiques, accepter qu'elles ne soient pas immuables, car conserver des traitements dont l'efficacité n'est plus si probante c'est à la fois source d'errances thérapeutiques et de pertes de chances pour les patients, mais aussi délétère en termes financiers pour la collectivité, en induisant des coûts injustifiés pour l'assurance maladie.

C'est pourquoi, pour ces études académiques, il est nécessaire d'inventer **des modalités beaucoup plus fluides**, de nouvelles méthodologies qui permettent de déployer plus de bras en parallèle, faire en sorte que, pour un patient qui évolue moins bien, il soit possible de le passer dans un autre bras. **En d'autres termes, il nous faut faciliter l'émergence de nouvelles façons de faire de la recherche, plus réactive tout en restant robuste, notamment avec des essais plateforme, adaptatifs**, développer des « Masters protocols » - des modalités de base - sur lesquels seront greffés, en fonction des connaissances acquises au fur et à mesure de la progression d'une étude, de nouveaux bras d'essai.

Il est également possible aujourd'hui d'enrichir des cohortes d'essais cliniques grâce à l'**intelligence artificielle (IA)**. On peut citer le projet pionnier utilisant l'intelligence artificielle pour générer des données "artificielles" (augmentées) à partir de patients réels, enrichissant ainsi les cohortes d'essais cliniques, mis en œuvre par le Pr Stéphanie Allasonnière et Dr Jean-Louis Fraysse (Hôpital Foch).

En travaillant sur ces **nouvelles méthodes, avec pour objectif de valider leur fiabilité**, nous pourrions réduire les délais et les coûts liés à la constitution des cohortes et redonner une dynamique à notre pays en matière de recherche clinique.

Il nous faut aussi promouvoir des essais décentralisés en allant vers le patient parce que le patient, chez lui, ce n'est pas le même que celui qui est hospitalisé.

Toutes ces méthodes doivent s'ajouter et non pas remplacer nos fameux concepts d'Evidence-based medicine lesquels datent d'il y a plus de 50 ans et qui restent bien sûr extrêmement importants.

Le déploiement d'une nouvelle politique de recherche académique est donc, de mon point de vue, indispensable si on veut optimiser l'utilisation des thérapeutiques, innovantes comme matures pour offrir le meilleur traitement à chaque patient, en réduisant les coûts et améliorant la performance des traitements, ce qui serait source d'efficacité économique.

Débat autour de la question posée par le Président de l'Académie nationale de Pharmacie, concernant le déficit de R&D dans le domaine de l'antibiothérapie.

- Professeur G. Bouvenot. L'antibiorésistance est un problème majeur. Les antibiotiques sont des produits d'obsolescence rapide. La difficulté de la mise sur le marché des nouveaux antibiotiques vient du fait qu'ils ne compensent pas les anciens auxquels nous sommes devenus résistants. Surtout, pour se protéger de l'antibiorésistance, ils entraînent, de la part, non seulement des régulateurs, mais aussi des recommandations officielles, des utilisations très limitées. De ce fait, les populations cibles qui sont proposées aux industriels développant des antibiotiques, développement qui coûte très cher, sont quasiment des populations cibles de maladies rares. De ce fait, la rentabilité est trop faible pour inciter à investir dans ce domaine.
- Professeur M. Dahan : Nous avons bien vu, lors de la Crise Covid, que le développement des connaissances scientifiques dans un domaine pouvait permettre d'avancer plus vite dans un autre domaine. Les efforts consentis dans la recherche sur le cancer bénéficient à l'ensemble des thérapeutiques, ce qui permet de réagir plus rapidement y compris dans le domaine de la vaccinothérapie. On peut noter à l'inverse que la recherche en infectiologie peut également déboucher vers de nouvelles pistes thérapeutiques pour la cancérologie, à commencer par les vaccins à ARNm.
- Professeur F. Megerlin : l'intelligence artificielle pourra certainement améliorer la situation. On voit que l'on est capable, grâce à des systèmes d'apprentissage automatiques, de rassembler des données notamment d'échecs qui peuvent faciliter la compréhension. Des logiciels de « *molecular design* » permettent de déterminer des structures moléculaires qui pourraient avoir un potentiel d'antibiothérapie. D'ailleurs, de façon plus globale, l'intelligence artificielle pourrait parfois avoir pour vertu d'éviter d'avoir à financer de grandes études coûteuses, multicentriques randomisées internationales en double aveugle dans d'autres domaines que l'antibiothérapie (de telles études ne sont pas nécessaires, lorsque l'éradication d'une charge bactérienne en sécurité pour le patient tient lieu de critère net). Cela pourrait, par accumulation, conduire à un écrasement des coûts initiaux de R&D, hors essais cliniques. Hors du champ de l'antibiothérapie, c'est le coût de ces études qui n'est pas supportable par les Start'ups et qui les contraignent à cette étape à se vendre.

Débat autour de l'incertitude et l'aversion aux risques

- Dr E. Baseilhac (modérateur) : on voit que beaucoup des propos échangés lors de cette séance tournent autour de l'incertitude. Il y a des différences de perception quant à son acceptation. La contingence entre la performance des innovations et l'incertitude des innovations thérapeutiques actuelles semble réelle. Il semble que l'on soit d'autant plus performant qu'on est incertain et d'autant plus incertain qu'on soit performant. Ne pensez-vous pas que si nous ne changeons pas notre regard sur l'incertitude, il n'y aura plus d'innovations qui accéderont au marché ? Effectivement les modélisations seraient en partie une réponse à la question de l'incertitude en projetant une attente de performance. Comment faire de cette incertitude quelque chose d'intelligent dans le système, pour éviter de bloquer le système.
- Professeur Megerlin : l'Evidence-based médecine reste le standard. Cependant, il y a des situations dans lesquelles des approches différentes, complémentaires, sont nécessaires lorsque la taille des populations traitées est particulièrement limitée (maladies rares, indications très ciblées, etc.). L'incertitude reste irréductible, *a fortiori* en cas de faible recul sur l'efficacité (et la sécurité) à terme. L'incertitude dont nous parlons tous concerne la question de la reproductibilité et l'expression durable de la valeur en vie réelle et de l'extrapolation à d'autres types de population de patients que celles incluses dans les essais protocolisés. Ici, l'intelligence artificielle pourrait aussi être parfois mise à profit pour faciliter la compréhension et diminuer le niveau d'incertitude *a priori*, sans préjudice de l'observation des résultats en vie réelle. Mais cet horizon lié au traitement d'immenses bases de données fiables est encore très spéculatif !

- Professeur G. Bouvenot : il me faut peut-être préciser mon propos. Je n'ai pas d'aversion pour les nouvelles méthodes. J'observe, après consultation de la littérature, que ces nouvelles méthodes qui, pour l'instant, sauf démonstration du contraire, apportent un niveau de preuve dégradé par rapport à la méthode classique, ont été abusivement utilisées dans des dossiers d'évaluation de médicaments pour lesquels on aurait pu parfaitement recruter afin de proposer un essai comparatif. J'ai noté une soixantaine de dossiers AMM de médicaments très classiques où il y avait eu prise en compte uniquement de données partielles, notamment d'un essai monobras. Ces AMM ne réclamaient pas l'accès aux nouvelles méthodes a priori. Les nouvelles méthodes évoquées par Muriel Dahan ont leur raison d'être dans des circonstances bien précises.
- Professeur F. Megerlin : permettez-moi de revenir sur un autre type d'incertitude. C'est l'incertitude pour l'entrepreneur, pour l'inventeur, pour le découvreur. Il a aussi besoin d'un environnement dans lequel il puisse s'accomplir, où il va s'épanouir. N'oublions pas que passer du rêve à l'expérience nécessite d'être sur un territoire qui le permette. Cela a conduit nombre de nos chercheurs à émigrer vers d'autres territoires (USA principalement). Jusqu'aux récentes lois de 2019 et 2020 ²³ il était interdit à des chercheurs d'universités françaises de détenir des parts dans des sociétés ou dans des projets qui pourraient conduire à développer leur recherche. Cela a conduit à cette fuite massive de cerveaux et à leur dispersion. Nous avons encore là un défi à relever, en créant les conditions de cet épanouissement, car l'amélioration du cadre légal ne sera pas la seule condition de la réussite : la question du capital disponible et de l'épouvantail fiscal sont aussi un vrai sujet, dès que les projets deviennent prometteur après le financement national par les crédits d'impôt recherche. Pour ces raisons, nous sommes une terre de rêves et d'innovation, hélas beaucoup moins d'aboutissement industriel. Il nous faut réimporter à prix internationaux, des idées parfois réalisées avec un financement national. Cela ne pourrait-il pas changer ?

La part essentielle du bon usage du médicament

Commentaires de Patrick Tilleul, pharmacien hospitalier (AP-HP), professeur associé à l'université Paris Cité (pharmacie clinique)

Merci pour la grande qualité des présentations

Première observation, Je voudrais rebondir un peu en regard des données macro évoquées par Muriel Dahan. A l'échelon micro, on peut affirmer qu'il y a vraiment des marges de manœuvre liées à plusieurs phénomènes lesquels ne sont pas imputables au corps des prescripteurs mais qui sont imputables à nos organisations, et en premier lieu au manque de ressources. Par exemple, entre 2 cures de chimiothérapie, ce qui va attester de l'efficacité d'un traitement n'est pas forcément disponible au moment des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Cela va se traduire par de l'inertie avec maintien potentiel d'un traitement éventuellement inactif ou non totalement adapté.

Deuxième observation, à l'initiation des traitement, comme j'ai pu le vivre dans l'équipe d'Agnès Bellanger, pharmacien chef de service à la Pitié Salpêtrière, qui possédait une connaissance approfondie des innovations en oncologie, il y avait une vraie collégialité dans le processus de décision qui aboutissait à un réexamen systématique de l'éligibilité vraie du traitement. Il ne s'agissait pas de limiter l'accès au traitement mais bien au contraire de défendre l'intérêt des patients à disposer du meilleur traitement

²³ Dispositif dérogatoire prévu à l'article 119 de la loi n° 2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, dite « loi Pacte », et l'article 24 de la loi n° 2020-1674 du 24 décembre 2020 de programmation de la recherche pour les années 2021 à 2030 (LPR). Cette dernière a notamment créé au code la recherche un article L. 531-6 qui étend la possibilité pour un chercheur de participer à titre personnel, en qualité d'associé ou de dirigeant, à une entreprise déjà créée.

possible. Malheureusement, à ce jour, par manque croissant de ressources dans les établissements hospitaliers, tant au niveau des pharmacies hospitalières que pour d'autres types de services impliqués, la possibilité de participer à ces RCP s'est réduite considérablement. C'est donc nécessairement un recul, tant pour le patient, que pour les aspects financiers des traitements. Il faudrait restaurer ces marges de manœuvre pour assurer le bon usage.

Troisième observation : le fait d'avoir externalisé les cures en oncologie (grâce aux traitements accessibles par voie sous-cutanée) présente certes des avantages pour le patient, mais il est nécessairement plus difficile aux officinaux d'assurer le suivi et la meilleure réactivité possible en termes d'ajustement, du fait de la non-proximité avec le prescripteur, ce qui est possible au niveau hospitalier. Il me semblerait utile de reconsidérer le rapport bénéfice/risque de ce modèle, pour le bon usage des traitements et dont les conséquences sont également financières. Comme le précise Francis Megerlin, la valeur thérapeutique c'est la conjonction à la fois de la valeur intrinsèque du médicament et de la manière dont il est utilisé. Et l'on ne doit pas négliger cet aspect.

La formation : Commentaires du Professeur Tillement (co-modérateur)

- **La formation des patients :** il est clair qu'il y a une méconnaissance de la population française de ce qu'apporte le médicament. Cette éducation à la thérapeutique reste à faire et je crois que ce déficit est en partie une particularité française. Cela entraîne une surconsommation de médicaments et une sur-prescription. C'est source de problèmes éventuels de pharmacovigilance et de malentendus parfois entre la population et le corps médical, voire avec l'industrie. Je crois que les académies devraient réfléchir à la possibilité de faire une vraiment une campagne de sensibilisation nationale pour améliorer la situation.
- **La formation des prescripteurs :** Pour obtenir une sobriété thérapeutique, cela nécessite une formation adéquate des prescripteurs. C'est le rôle des enseignants de médecine. Je ne pense pas que l'enseignement de pharmacologie et de thérapeutique ne soit pas adapté mais, **pour des raisons liées aux processus de contrôle de connaissances**, ces deux matières sont très peu voire pas sollicitées. De ce fait, les étudiants ne sont pas incités à en faire une priorité dans leurs études, ce qui peut sous-entendre quelques lacunes. C'est un aspect qu'il faudrait absolument revoir.

CAR-T Cells : la mixité des modèles comme partie de la solution aux enjeux du développement de CAR-T cells en France

- **Professeur Philippe Lechat :** nous avons vu lors de la session de ce matin, le danger de disparition de l'industrie pharmaceutique en Europe face aux défis chinois. La politique chinoise c'est en quelque sorte, « je subventionne la recherche et le développement de l'industrie pharmaceutique, j'inonde le marché mondial et je fais disparaître les industries sur les autres continents et *in fine* j'augmente les tarifs et je règne sur le monde ». Je crois que nous ne sommes pas assez conscients en Europe du danger de cette politique. Et vis-à-vis actuellement de l'innovation des CAR-T cells, nous rencontrons exactement le même problème. Peu de développement en Europe et jusqu'à 200 projets actuellement en Chine. Si nous ne réagissons pas, nous n'aurons plus de capacité de développement de CAR-T cells ?
- **Professeur Francois Guilhot :** Nous avons en France trois centres académiques en capacité de fabriquer des CAR-T cells, le Centre MEARY, plateforme de production de médicament de thérapie innovante de l'AP-HP, le CHU de Besançon (centre de production des chercheurs de l'Etablissement français du sang, en collaboration avec le service d'hématologie du CHU) et le CHU de Lille.

Prenons le modèle canadien, il y a 6 plateformes de fabrication de CAR-T cells. Le coût de fabrication, comme à Barcelone chez Julio Delgado (Département of Hématologie, Hospital Clínic de **Barcelona**), est d'environ 80.000€ la perfusion versus 250 ou 300.000 euros. Le gouvernement canadien a réagi de façon intelligente. Il a proposé à ces structures de les accompagner à hauteur des économies générées. C'est extrêmement vertueux. Nous voyons que même au Liban, des possibilités existent, pourtant dans des conditions délicates au niveau du pays.

- **Professeure Muriel Dahan :**

L'INCa s'est bien évidemment intéressé à cette question. Avec le Pr Christine Chomienne (alors directrice de la recherche et de l'innovation de l'INCa), je suis allée à Francfort pour travailler sur les possibilités de fabrication de CAR-T cells au sein des hôpitaux. Le problème prioritaire reste cependant de résoudre la question du développement pour aller jusqu'à l'AMM, tout en réduisant les coûts. L'Espagne a commencé à fabriquer des CAR-T cells mais sous statut de MTI-PP (« Les Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement »). Or, il faut être conscient que ce statut réglementaire est fragile et peut être remis en question à tout moment par des CAR-T cells développés par des industriels de tout pays, et enregistrés à l'EMA via une AMM européenne. Il faut donc absolument résoudre la question du développement pour améliorer la capacité à transformer ces projets en véritables Autorisations de mise sur le marché. Et c'est complexe. Et il faut résoudre la question de l'équité territoriale. A l'époque, nous avons eu des discussions avec Novartis afin d'obtenir qu'a minima, les cellules ne partent pas à l'autre bout du monde et soient produites en France. C'était le projet CELL for CURE qui a été racheté en décembre 2023 par Seqens. Son ambition est de devenir un façonnier du CAR-T cells. C'est l'espoir de fabriquer en France, au-delà d'autres projets tels que MEARY ou ceux développés par l'AFM-Téléthon/Yposkesi. Les exigences d'AMM nécessitent de partir de cellules et de matériels qui soient « Bonnes Pratiques de Fabrication ». On doit rechercher une stratégie d'accès efficace et accessible à tous les établissements hospitaliers. Il sera difficile de travailler chacun dans son coin, industriels d'un côté, hospitaliers de l'autre. Il faut vraiment y travailler, d'autant qu'il y a des ouvertures vers d'autres pathologies, y compris des cancers solides ou des pathologies immunes.

- **Dr Eric Baseilhac**

Il faut nécessairement à permettre un accès équitable pour tous les patients français au même moment. On ne doit pas se contenter de solutions où il faudrait demander des autorisations pour chaque paille. Je crois beaucoup à la mixité des modèles. Ce qui justifie l'intégration des industriels dans le modèle, c'est la capacité de production. Donc, effectivement, il est important de travailler ensemble.

- **Professeur Francis Megerlin**

On est davantage dans une économie de services et non une économie de produits. C'est à prendre en compte.

- **Professeur Christian Boitard**, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine. Il faut insister sur la nécessité de consacrer davantage de moyens financiers pour soutenir la recherche biomédicale. Des moyens existaient pour développer des CAR-T cells en France dans le domaine de l'immunité « T » ; trois équipes ont des projets européens. Trois projets sont portés par la France sur 8 projets européens. Au niveau de la recherche nous avons les capacités voire en partie les moyens de faire ce qu'il faudrait. Mais il y a une non-traduction dans les faits des objectifs posés par la France elle-même, du fait de la situation économique. Rappelons-nous, lors des négociations du traité de Barcelone [2023] la France a mis l'accent sur le fait qu'il fallait que tous les Pays européens mettent 3% du PIB dans la recherche.

Il y a des pays qui l'ont fait. En ce qui concerne notre Pays, nous restons au même niveau depuis 25 ans (« on était à 2,20 - on est resté à 2,20 »). Par exemple, les Allemands investissent 3 à 4 fois plus que notre pays dans la recherche biologique et médicale. Mais cela demande une vraie prise de conscience politique.

4. CONCLUSION DU PROFESSEUR TILLEMENT

Cette table ronde a rassemblé les différents orateurs, écouté l'expérience et les propositions des uns et des autres et a répondu aux questions de l'assemblée.

Réunir et écouter les principaux acteurs de l'économie du médicament à l'échelon national, depuis son inventeur, puis le développeur, l'évaluateur, le fabricant, le répartiteur, le dispensateur et le prescripteur, ordonnateur des dépenses avec l'autorité qui en fixe les prix, a permis de mieux connaître les enjeux

Parler du prix du médicament n'était pas a priori un sujet académique. C'était donc un pari, relevé par l'Académie nationale de pharmacie associée à celle de l'Académie de médecine et rendu possible par la réunion et une réflexion commune. La synergie des deux académies était d'autant plus forte qu'elle est ancienne et éprouvée.

Parmi toutes les idées qui ont été émises je veux mettre en exergue une qui me paraît essentielle : il devient de plus en plus important de mesurer le résultat des effets des médicaments. C'est donc vers cette culture du résultat que nous devons nous diriger.

Et surtout, il faut continuer à soutenir la recherche - c'est à la base de tout, de la soutenabilité comme de la souveraineté ou de la solidarité.

Nous nous devons de poursuivre la réflexion.

5. PROGRAMME

« TROP OU PAS ASSEZ CHERS : LE PRIX DES MÉDICAMENTS EN QUESTION »

Séance bi-académique 20 novembre 2024,

Séance du matin - <https://youtube.com/live/ZohAfumLKSk?feature=share>

Séance de l'après-midi - <https://youtube.com/live/nIyIi29BS-M?feature=share>

10 h 00 OUVERTURE

Enjeux médicaux, économiques et éthiques

Pr. Catherine BARTHELEMY, Présidente de l'Académie nationale de Médecine Philippe LIEBERMANN, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

SESSION 1 - SOUTENABILITÉ DES PRIX FACE AU DÉFI DU « QUOTIDIEN »

Modérateurs : Marie-Christine BELLEVILLE (Académie nationale de Pharmacie) et Pr. Philippe LECHAT (Académies de Méd« *Prix du médicament et modèle économique : les enjeux de la soutenabilité* » - Dr Éric BASELHAC, Académie de Pharmacie

« *Les défis économiques pour soutenir une production souveraine de médicaments essentiels* » Philippe TRUELLE, Vice-Président de l'Association des Moyens Laboratoires et Industries de Santé (AMLIS)

« *Les enjeux économiques pour maintenir une offre de principes actifs en Europe* - Vincent TOURAILLE, Président du Syndicat des industries chimie fine et biotech (SICOS)

« *Les enjeux géopolitiques du prix bas en économie globalisée* » Pr. Francis MEGERLIN, Université de Strasbourg / CEIE, Académie nationale de Pharmacie

TABLE RONDE

animée par Marie-Christine BELLEVILLE et Pr. Philippe LECHAT

avec Dr. Eric BASEILHAC (ANP), Bruno BONNEMAIN (Président honoraire de l'Académie de Pharmacie), Philippe TRUELLE (AMLIS), Vincent TOURAILLE (SICOS), Pr. Francis MEGERLIN (ANP)

SESSION 2 - SOUTENABILITÉ DES PRIX FACE AU DÉFI DE L'« INNOVATION »

Modérateurs : Pr. Jean-Paul TILLEMENT (Académies nationales de Médecine et de Pharmacie) et Dr. Éric BASEILHAC (Académie nationale de Pharmacie)

« *La fixation du prix des médicaments remboursables en France* » - Dr. Jean-Patrick SALES, Vice-président du Comité économique des produits de santé (CEPS)

« *Face aux évolutions de l'évaluation des nouveaux médicaments, que paie-t-on : de l'espoir, ou du progrès ?* » Pr. Gilles BOUVENOT, Académie nationale de Médecine

« *Les coûts de certains anticancéreux et de thérapie génique confrontés à leurs résultats* » Pr. François GUILHOT, Académie nationale de Médecine

« *Les médicaments innovants : défis et modèle économique du point de vue de l'industrie* » Dr. Éric BASEILHAC, Académie nationale de Pharmacie

« *Prix des médicaments, innovation, incertitude : à la recherche de garanties contractuelles ?* » Pr. Francis MEGERLIN, Université de Strasbourg / CEIE, Académie nationale de Pharmacie

TABLE RONDE

animée par Dr. Éric BASEILHAC & Pr. Jean-Paul TILLEMENT,

avec Pr. Gilles BOUVENOT (ANM), Dr. Muriel DAHAN (Directrice de la recherche et du développement UNICANCER, Académie de Pharmacie), Pr. François GUILHOT (ANM), Pr. Francis MEGERLIN (ANP), et Dr. Jean-Patrick SALES, Vice-président du Comité économique des produits de santé

17H00 – CLÔTURE

Pr. Catherine BARTHELEMY, Présidente de l'Académie nationale de Médecine Philippe LIEBERMANN,