

Les financements et les coûts de l'innovation

Le financement, qu'il soit public ou privé, de l'innovation est un enjeu pour l'avenir. En amont, il est nécessaire de donner des moyens à la recherche ; et ensuite, il s'agit d'assurer l'accès aux progrès générés à l'ensemble de la population, ce qui représente un coût élevé pour la collectivité.

Financement de l'innovation pharmaceutique Enjeux et perspectives

Pierre-Jean Lancry
Directeur délégué aux
risques (Cnamts)

La régulation des dépenses de médicaments est l'un des axes centraux de toute politique de régulation du secteur de la santé. De tous les postes de la consommation médicale, le médicament est non seulement le premier poste au niveau de la consommation médicale ambulatoire, mais c'est également le poste qui progresse le plus en volume, notamment depuis le début des années quatre-vingt-dix. La consommation médicamenteuse en France est impressionnante et correspond à environ une unité (boîte, flacon ou autres présentations) par semaine et par personne. En termes de prise en charge collective, les régimes d'assurance maladie ont remboursé au cours de l'année 2001 plus de 2,5 milliards d'unités acquises dans les 23 000 pharmacies d'officine, pour un montant de plus de 15 milliards d'euros, soit 100 milliards de francs. Ces montants remboursés ont permis la prise en charge d'environ 4 000 produits, commercialisés sous plus de 7 000 présentations différentes.

Tous les ans, de nouvelles présentations de médicaments entrent sur le marché, qu'elles correspondent à de nouvelles molécules ou à des molécules déjà existantes. Demain, la production de médicaments sera

encore plus grande. La génomique (recherche des gènes responsables de maladies et identification des protéines cibles) et la protéomique (analyse de l'expression, de la structure et de la fonction des protéines) vont permettre le développement de 3 000 à 10 000 cibles pharmacogénétiques d'ici dix ans. La chimie combinatoire, sorte de synthèse chimique automatisée, permet la mise au point de nouveaux médicaments dix mille fois plus vite que les plus récentes découvertes. Le criblage (test des molécules sur la cible et sélection des molécules offrant un effet thérapeutique) à haut débit, qui combine l'automatisation, la robotique et la miniaturisation, a multiplié par un facteur 100 la vitesse de criblage des nouvelles molécules thérapeutiques.

Près de 300 principes actifs nouveaux ont été introduits en France au cours des dix dernières années et sans aucun doute beaucoup plus le seront demain.

Pour le décideur public se pose alors la question suivante : quelle prise en charge collective nécessite une telle situation, et en particulier comment financer l'innovation ?

Comment définir l'innovation en matière de médicament ?

C'est une question dont la complexité de la réponse n'a d'égal que la simplicité de la formulation. En France, la Commission de la transparence attribue à chaque médicament remboursable une appréciation sur son caractère innovant. Cette commission administrative établit pour cela un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Les niveaux d'ASMR sont attribués



par référence à un ou plusieurs produits d'une classe pharmaco-thérapeutique donnée. Ce sont des niveaux relatifs. Ils vont de 1 à 5 : 1 (majeure), 5 (pas d'amélioration par rapport aux produits de références étudiés, c'est-à-dire que l'efficacité clinique et la sécurité du produit étudié ne sont pas différentes de celles des produits existants).

C'est en partie sur la base de l'ASMR que le Comité économique des produits de santé négocie les prix des produits remboursables avec les industriels, la règle étant qu'un produit sans ASMR ne peut prétendre à un prix supérieur ou égal au prix des produits de comparaison.

S'il n'y a pas de définition précise de l'innovation, on voit qu'il existe toutefois un mode opératoire graduant le caractère innovant des produits pharmaceutiques. La détermination des ASMR est très importante puisqu'elle impacte directement le prix des médicaments et donc les dépenses des régimes sociaux.

Quelle est la part de l'innovation dans les remboursements de médicaments ?

Le tableau 1 permet de s'en faire une idée. Il présente la part des remboursements en fonction de l'ancienneté des produits, ainsi que la contribution de ces produits à la croissance des remboursements.

Si le poids des produits nouvellement remboursés est relativement faible (les produits de moins de 1 an représentent moins de 2 % des remboursements), leur contribution à la croissance des dépenses est très forte. Sachant qu'un produit met environ trois ans pour s'installer sur le marché, on peut dire que les produits nouveaux contribuent à près de la moitié de la croissance des dépenses de médicaments. Aujourd'hui le

marché est toujours constitué majoritairement de produits « anciens » (près de 60 % des remboursements se font pour des médicaments de plus de 10 ans de commercialisation), mais cette situation va nécessairement évoluer et c'est ce qui fait de l'innovation un enjeu important pour l'avenir. La France n'est évidemment pas un cas isolé et un rapport très récent du National Institute for Health Care Management (mai 2002) sur les modèles de l'innovation pharmaceutique aux États-Unis prévoit un triplement des dépenses de médicaments au cours de la période 2001-2011.

Accroissement des dépenses et effet-structure

Une particularité française de l'évolution des dépenses de médicaments réside dans l'importance de ce que l'on appelle l'effet-structure : la structure de la consommation pharmaceutique se déforme au profit des produits les plus chers. Cela signifie que, même sans aucun accroissement du prix unitaire des spécialités pharmaceutiques ni des quantités consommées, le prix moyen de l'ensemble s'élève.

L'exemple des produits destinés au traitement de l'hypertension artérielle (2 milliards d'euros de remboursements en 2001) fournit une excellente illustration de l'effet-structure : au cours du temps, la prise en charge de l'hypertension artérielle est passée par les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et, aujourd'hui, les inhibiteurs de l'angiotensine II dits *sartans*. Il existe actuellement plus de 320 médicaments hypotenseurs sur le marché ! La structure de la consommation s'est modifiée et une substitution par les médicaments les plus chers (*sartans*) s'est produite au détriment des traitements moins chers (diurétiques et bêtabloquants). Le développement des *sartans* est tel que leur part est passée en quatre ans de quelques pour cent à plus du quart de la consommation totale d'hypotenseurs. Et si on menait une analyse fine de la classe des *sartans*, on observerait également en son sein un effet-structure, la progression étant beaucoup plus forte pour les produits les plus récemment introduits sur le marché.

On voit alors qu'une des contributions importantes au débat réside dans l'analyse de la légitimité de l'effet-structure. Il peut s'agir d'un effet de mode sans grand intérêt collectif, ou au contraire de l'accès à une véritable innovation thérapeutique. Toutes les situations intermédiaires entre ces cas polaires étant possibles. Le succès d'un nouveau médicament est lié non seulement à son activité pharmacodynamique et thérapeutique (efficacité technique), mais aussi à la fonction non technique de signe que le médicament joue dans la relation médecin-malade. Le médicament est un signe de la prise en charge par le médecin et de sa capacité d'intervention. Mais il faut que le médicament prescrit signifie réellement l'efficacité technique. Très souvent (pour ne pas dire trop souvent), la nouveauté symbolise la plus grande efficacité technique.

Compte tenu des observations précédentes, la question

tableau 1

Part des remboursements en fonction de l'ancienneté des produits

| Classes d'âge des produits prescrits et remboursés | Part dans le total des montants remboursés | Contribution à la croissance des remboursements (produits en hausse) |
|--|--|--|
| 50 ans et plus | 0,7 % | 0,3 % |
| 30 à 50 ans | 11,0 % | 2,5 % |
| 20 à 30 ans | 15,6 % | 4,8 % |
| 10 à 20 ans | 31,7 % | 17,2 % |
| 5 à 10 ans | 16,4 % | 10,8 % |
| 4 à 5 ans | 7,4 % | 8,0 % |
| 3 à 4 ans | 7,0 % | 10,3 % |
| 2 à 3 ans | 5,2 % | 12,8 % |
| 1 à 2 ans | 3,5 % | 21,0 % |
| Moins de 1 an | 1,6 % | 12,5 % |
| Total | 100 % | 100 % |

Source : Medic'assurance maladie, 2002

princeps à celle du financement est la mise en évidence des « véritables » innovations pour lesquelles la collectivité peut consentir des efforts particuliers.

Une fois ce point précisé (ce qui est loin d'être chose aisée et consensuelle !) se pose la question du financement. Quels que soient le système et les contraintes économiques qui prévalent dans un pays, le problème reste le même : comment arbitrer et allouer de façon optimale des ressources rares ? Dans le secteur du médicament, cela signifie que, compte tenu d'une progression des ressources définies par la collectivité, il faudra dégager des marges de manœuvre permettant le financement des innovations. Plusieurs pistes existent d'ores et déjà.

- Depuis le décret du 27 octobre 1999, l'inscription sur la liste des médicaments remboursables est fondée sur un critère : le service médical rendu. Le SMR d'un médicament est apprécié en tenant compte de l'efficacité et des effets indésirables du médicament, de sa place dans la stratégie thérapeutique au regard notamment des autres thérapies disponibles, de la gravité de la pathologie à laquelle il est destiné, du caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, et enfin de son intérêt pour la santé publique. Le décret précise que « *les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste* » (des spécialités remboursables). Une réévaluation de l'ensemble des produits remboursables a été entreprise par la Commission de transparence en 1999 et 2000. Un certain nombre de leçons ont été tirées, notamment en termes de baisses de prix. Les dernières baisses concernant les produits à SMR insuffisant interviendront en octobre 2002.

- Dans le cadre de l'accord entre l'assurance-maladie et les syndicats de médecins généralistes signé en juin dernier, l'engagement a été pris de développer la prescription en « dénomination commune internationale » (c'est-à-dire en nom de molécules) et la prescription des médicaments génériques (médicament ayant, par rapport, à un produit de référence la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et lui étant bioéquivalent). Les premiers résultats observés sont encourageants et montrent une progression certaine du marché des génériques. Rappelons qu'aujourd'hui ce marché représente à peine plus de 3 % des médicaments remboursables et que, sur la base du répertoire des génériques disponibles actuellement, les économies potentielles sont de l'ordre de 600 millions d'euros en année pleine.

- Enfin, nous proposerons une piste de réflexion déjà utilisée dans plusieurs pays étrangers (Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Italie, etc.). L'idée est simple et peut se résumer ainsi : l'utilité collective d'un médicament résulte du service qu'il rend, peu importe le flacon qui le contient ! Cette conception implique, pour l'acheteur avisé que doit être l'assurance-maladie, de raisonner en termes de classes pharmaco-thérapeutiques et de

tarifs de référence. L'application du tarif de référence à tous les médicaments et notamment aux innovations n'aurait aucun sens. Dans les pays qui ont mis en place ces tarifs, l'approche a été séquentielle et même en Allemagne, pays qui pratique ce système depuis fort longtemps, les médicaments sous tarifs de référence ne représentent qu'environ 50 % du marché. Cela dit, le cadre administratif actuel paraît inadapté pour ces nouveaux mécanismes de prise en charge. Si l'on veut par exemple que les industriels adaptent leur offre aux tarifs de référence, comme c'est le cas dans tous les pays qui connaissent cette forme de remboursement, il convient de libérer les prix pour les produits concernés.

L'enjeu des prochaines années est assurément celui du financement des innovations. Et pour cette raison même un débat doit avoir lieu, le plus large possible, sur ce qu'il convient d'entendre par innovation pharmaco-thérapeutique. Il serait regrettable de tomber dans le piège trop facile du « nouveau = innovant = progrès » et de disparaître dans la trappe à effet-structure !

Cela doit nous imposer une réflexion intense quant aux transferts nécessaires et au redéploiement indispensable des ressources au sein du secteur du médicament, voire entre les différents secteurs de la santé. ■

Financement de l'innovation pharmaceutique Présent et futur des stratégies industrielles

Véronique Touilly
Consultant associé,
JNB-Développement,
Paris

Annie Chicoye
Économiste, ACE,
Neuilly-sur-Seine

Pascale Guioth
Pharmacien

consultant, ACE,
Neuilly-sur-Seine

Vincent Zaksak
Consultant associé,
JNB-Développement,
Paris

Les sciences de la vie constituent un secteur d'innovation dont le financement dépend, dans une très large part, des investisseurs privés. En France en particulier et malgré un réel effort depuis 2000, le budget public de recherche en sciences de la vie par habitant est faible — il se situe au tiers de celui consenti par les États-Unis —, un tel déséquilibre n'existant pas dans d'autres secteurs comme ceux de la recherche spatiale ou de l'aéronautique. Cette situation est particulièrement marquée pour le médicament, les activités de recherche et développement (R&D) pharmaceutiques y étant financées à 99 % par les acteurs industriels. Aux États-Unis, les industriels contribuent également pour une part majoritaire au financement de la R&D (30,3 milliards de dollars en 2001), bien que le NIH, financé sur fonds publics, apporte une contribution significative (20,3 milliards de dollars en 2001) [44]. Le financement des activités de recherche et développement