



Gilles Bouvenot  
gilles.bouvenot@gmail.com

## EN DÉBAT

La valeur thérapeutique intrinsèque du médicament n'est pas le seul critère de fixation de son prix, loin s'en faut. Le nombre rapidement croissant des thérapeutiques onéreuses des maladies orphelines et des cancers notamment pourrait mettre en péril, dans un budget global contraint, la soutenabilité financière du système de protection sociale français. Quels critères sont pris en compte ?

# Coût des médicaments : une menace pour notre système de santé ?

**L**e dernier rapport d'activité du Comité économique des produits de santé (CEPS),<sup>1</sup> publié en décembre 2021, fait état pour l'année 2020 d'un chiffre d'affaires global hors taxe des médicaments remboursables d'environ 27,9 milliards d'euros (Md€) [contre 27,3 en 2019 et, pour mémoire, 24,7 en 2014] dont 19,5 Md€ pour ceux délivrés en officine et 8,5 Md€ pour les achats réalisés en milieu hospitalier. Ces chiffres, qui ne concernent évidemment ni 2021 ni 2022 – année où les analystes prévoient une croissance du marché des médicaments remboursables de l'ordre de 10 % –, peuvent donner l'illusion d'une certaine stabilité des dépenses de médicaments au fil des années. Ils apporteront sans doute de l'eau au moulin de ceux qui dénie le renchérissement des médicaments ou tout au moins son ampleur et son caractère préoccupant. On connaît les arguments de ce *lobby* : le coût des médicaments augmente peu et ne représente, du reste, qu'une minime part du coût total des dépenses de l'Assurance maladie, tandis que l'innovation continue à ne pas être rétribuée à sa juste valeur pour une protection conférée par les brevets de durée insuffisante ; et, à supposer que les patients français aient accès à presque toutes les innovations thérapeutiques, c'est le plus souvent avec un certain retard...

Ces chiffres, faussement rassurants, ne sauraient dissiper les inquiétudes légitimes qui s'expriment au sein de la société civile,<sup>2</sup> du Parlement et de nombreuses instances officielles quant à la soutenabilité des dépenses dues aux nouveaux médicaments et dissimuler les exigences parfois exorbitantes des firmes pharmaceutiques en matière de prix, y compris lorsque leurs nouveaux produits ne constituent pas des progrès majeurs. Car, à y regarder de plus près, le nombre de nouveaux médi-

Professeur émérite à la faculté de médecine de Marseille

L'auteur déclare des liens ponctuels avec GSK, Sanofi, Vifor Pharma, Sage Therapeutics, Steba Biotech, Alnylam, Tesaro Bio France, Insmad, GenSight Biologics.

caments qui se voient attribuer des prix très élevés ne fait et ne fera que croître, de même que le nombre des patients qui pourraient en bénéficier, mettant en péril, en l'absence de mesures adéquates – à l'exclusion bien entendu de tout rationnement –, la pérennité de notre système de santé solidaire.

### Des prix négociés, mais de façon limitée

En France, les prix des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie obligatoire ne sont pas librement fixés par les laboratoires pharmaceutiques. Faisant exception au principe de la liberté des prix, ils sont administrés à la suite d'une négociation directe entre les entreprises et le CEPS dans un cadre conventionnel liant l'État à l'industrie pharmaceutique. Cette procédure, qui pourrait paraître *a priori* favorable au contrôle et à la maîtrise des dépenses, est faussement rassurante car elle ne protège pas d'une spirale inflationniste due à un phénomène de cliquet. En effet, tout nouveau médicament apportant un progrès reconnu par la Haute Autorité de santé (HAS) est en droit de revendiquer et d'obtenir un prix supérieur à ceux des médicaments existants moins performants. De plus, lorsque le nouveau médicament apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), ou même dans certains cas seulement minime (ASMR IV), la firme exploitante peut demander (sauf en cas de réserve majeure de la HAS) la garantie de stabilité, pour cinq ans, d'un prix européen situé dans la fourchette des prix pratiqués au Royaume-Uni, en Allemagne, en Espagne et en Italie.<sup>1</sup> On conçoit que, dans ces conditions, la marge de négociation du CEPS face à l'industrie est limitée. À l'idée vertueuse (et naïve) qu'il devrait exister

une étroite corrélation en forme de *continuum* entre la détermination du prix d'un médicament et sa valeur thérapeutique se substitue, en pratique, la prise en compte d'un niveau de progrès – en quelque sorte d'un seuil – à partir duquel le prix est européen, échappant donc peu ou prou aux contraintes économiques françaises.

### Un système opaque de fixation des prix

Il importe de signaler par ailleurs que la fixation de ces prix baigne dans une certaine opacité, puisque nombre de médicaments, en particulier les plus onéreux, se voient attribuer à la fois un prix facial, c'est-à-dire un prix affiché dont les industriels peuvent se prévaloir dans leurs négociations avec d'autres États, et un prix réel, le vrai (inférieur), mais inconnu parce que couvert par le secret des affaires facturé aux hôpitaux et à l'Assurance maladie. Ce manque de transparence, qui ne permet ni au citoyen ni même aux élus de connaître le véritable prix des médicaments, fait l'objet de critiques quasi unanimes. Et la publication annuelle par le CEPS<sup>1</sup> du montant global, et non pas du montant par produit, des remises versées par les firmes pharmaceutiques à l'Assurance maladie pour l'ensemble des médicaments concernés – remises qui correspondent au différentiel entre prix facial et prix réel – ne saurait satisfaire aux exigences démocratiques élémentaires de transparence.

### Un juste prix difficile à définir

Quel devrait être le « juste » prix d'un médicament ?<sup>2</sup> D'appréciation difficile, il devrait dépendre de son coût de recherche et développement (R&D), lui-même très variable et difficile à estimer (éventuellement diminué de la part des financements publics lorsqu'il en a existé), mais aussi du coût de sa production, de sa commercialisation augmenté d'un certain profit, au-delà d'un simple retour sur investissement. En matière de R&D, les industriels invoquent une escalade, probablement surestimée, des budgets pour les médicaments issus des biotechnologies, sans pour autant que l'on en connaisse précisément l'ordre de grandeur.

### Les firmes pharmaceutiques recherchent une rentabilité à court terme

Un phénomène très préoccupant tient à ce que nombre de revendications de firmes pharmaceutiques en matière de prix ne sont plus actuellement établies, comme elles ont pu l'être par le passé, sur la base d'un légitime retour sur investissement. Elles sont fondées sur l'idée que les industriels se font eux-mêmes de la « disposition » et de la capacité des États ou des organismes sociaux à payer, en fonction de leurs ressources, en particulier lorsque le médicament est en situation de monopole. Les prix

peuvent donc varier selon les richesses nationales. Il s'y associe un souci prédominant de rentabilité à court terme, y compris en matière de rémunération des actionnaires. C'est ainsi, si l'on en croit certains observateurs, que la firme exploitant l'antiviral sofosbuvir (indiqué dans l'hépatite C chronique) considérait comme impératif de rentabiliser dans l'année – compte tenu de l'arrivée imminente de produits concurrents sur le marché – l'achat qu'elle avait fait de ce produit auprès d'une entreprise de moindre importance.

### Pas de limite imposée au coût de traitement en France...

Le problème posé par la soutenabilité des dépenses de médicaments est d'autant plus préoccupant en France que notre système de solidarité nationale n'envisage ni rationnement ni frein à l'usage – au bon usage – des médicaments chez les patients dont l'état de santé le justifie,<sup>4</sup> ce qui n'est pas le cas par exemple au Royaume-Uni où le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) peut refuser la prise en charge de tel ou tel nouveau médicament en application de ses propres critères médico-économiques. En France, aucune limite définie de coût de traitement à ne pas dépasser par an et par patient n'est imposée en pratique.<sup>4</sup> On y observe seulement parfois un retard à la mise à disposition des médicaments dits innovants par rapport aux États-Unis, ce dont les industriels ne manquent pas de se plaindre de manière récurrente, encore que les exemples des médicaments à base d'ARN interférents et d'oligonucléotides antisens (utilisés dans des maladies rares comme l'amylose à transthyrétine, la porphyrie hépatique aiguë, l'hyperoxalurie primitive, l'amyotrophie spinale ou l'hyperchylomicronémie familiale) récemment mis sur le marché prouvent le contraire ;<sup>5</sup> mais il faut tenir compte du décalage des dates des dépôts des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) entre les États-Unis (généralement premiers servis) et l'Union européenne et des durées des négociations de prix avec le CEPS dans lesquelles les firmes portent une grande part de responsabilité.

### ... mais un risque de rationnement ?

L'augmentation des dépenses de médicaments, que ne compensent suffisamment ni les baisses des prix des médicaments dits « matures » ni le recours aux génériques et aux biosimilaires, ne résulte pas uniquement, comme d'aucuns voudraient le faire croire, de l'augmentation du nombre des patients traités ou de l'accroissement des durées des traitements comme c'est le cas pour nombre de cancers. À l'évidence, il résulte au moins autant des prix élevés attribués à certains nouveaux médicaments bénéficiant de marges déraisonnables alors même que, parfois, leur évaluation n'a pas pu être aussi exhaustive que souhaitable.

Un « avant-goût » des conséquences financières de la prise en charge de certains patients par de nouveaux produits coûteux a été donné au début des années 2000 par l'irruption des biothérapies (infiximab, étanercept, adalimumab...) dans le traitement des rhumatismes inflammatoires, faisant passer, par exemple pour la polyarthrite rhumatoïde, le coût annuel du traitement de fond par patient de quelques centaines d'euros (coût du méthotrexate et des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens) à plus de 10 000 €, pour un progrès clinique certes reconnu.<sup>6</sup> Dans la suite, la politique frileuse des autorités de santé françaises en matière de promotion des biosimilaires (freins à l'interchangeabilité et à la substitution en officine) n'aura guère permis de réaliser des économies aussi importantes qu'espéré dans le domaine des biothérapies. Mais le coup de semonce, véritable révélateur des difficultés à venir, ne s'est produit qu'avec l'arrivée du sofosbuvir pour traiter (et guérir) l'importante population cible des patients (de l'ordre de 200 000) atteints d'hépatite chronique C. Son coût élevé d'environ 50 000 € par patient pour une cure de douze semaines a eu pour conséquence une restriction initiale de sa prise en charge aux formes cliniques les plus évoluées, sa libéralisation à l'ensemble des patients n'intervenant ultérieurement qu'après une baisse notable de son prix. S'est-il agi d'un rationnement qui ne voulait pas dire son nom ? La question de « l'éligibilité à un traitement, sortant du seul champ de l'appréciation clinique » était donc alors déjà posée<sup>7</sup> et mise sur la place publique.

### Médicaments des maladies rares et des cancers dans le viseur

Mais les situations les plus inquiétantes, parce que pérennes, concernent les nouvelles prises en charge des maladies rares dites orphelines et les nouveaux médicaments des cancers, qui représentent la majorité de ce que l'on appelle le marché des médicaments onéreux, en très forte croissance. C'est d'ailleurs dans ces deux domaines que la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS s'est publiquement prononcée à plusieurs reprises en faveur d'une moindre revendication de prix avant toute négociation entre industriels et CEPS.

### La niche des médicaments orphelins coûte de plus en plus cher

Les prix accordés aux médicaments orphelins sont censés favoriser et récompenser les investissements réalisés dans la recherche de traitements contre des maladies rares et compenser une rentabilité insuffisante, voire dissuasive, du fait de la faible taille des populations cibles concernées : on parle de « niche ». Mais ces médicaments, de plus en plus nombreux et touchant donc des populations cibles de plus en plus importantes (ce dont on se réjouit pour les patients), sont à l'origine de coûts de plus en plus élevés ; encore les 2,1 Md€ comptabilisés pour

2020 ne prennent-ils pas en compte les produits les plus récemment mis à disposition et qui sont les plus chers. Le prix facial d'une perfusion (à renouveler régulièrement) de Soliris (écilizumab) contre l'hémoglobinurie paroxystique nocturne ou le syndrome hémolytique et urémique est de 4 000 €. Si personne ne discute le progrès thérapeutique induit par les nouveaux traitements de la mucoviscidose (qui constituent les produits les plus contributeurs à l'accroissement des dépenses), parmi lesquels Kaftrio (ivacaftor, tézacaftor et éléxacaftor) dont le coût du traitement mensuel est de 10 000 €, force est de constater que, dans d'autres domaines, les progrès induits par certaines innovations coûteuses ne sont pas aussi importants qu'espéré et ne justifient pas les prix fixés. On rappelle qu'innovation ne signifie pas systématiquement progrès. Une récente revue des performances des médicaments à base d'ARN interférents et d'oligonucléotides antisens mis à disposition depuis quelques années en France<sup>5</sup> montre un certain découplage entre les progrès qu'ils apportent, le plus souvent modérés, et les prix faciaux très élevés qu'ils ont obtenus. C'est ainsi que le prix facial de Spinraza (nusinersen), progrès modéré dans l'amyotrophie spinale 5q, est de 70 000 € la dose pour un traitement de 6 doses par an, à comparer, du reste, avec le prix de la thérapie génique Zolgensma (onasemnogène abéparvovec) de 1,945 million d'euros (M€), contre la même maladie. Le flacon d'Onpattro (patisiran), qualifié de progrès thérapeutique modéré contre l'amylose à transthyrétine, coûte environ 7 500 €, à renouveler toutes les trois semaines. Ces prix ne semblent pas réellement corrélés à la valeur thérapeutique ajoutée des médicaments considérés.

Dans un autre cas de thérapie génique, concernant l'hémophilie, la revendication initiale de prix de la firme a pu être celle correspondant au montant de cinq ans de la prise en charge habituelle de la maladie, malgré les incertitudes actuelles sur la durée de son efficacité. Ce type de revendication ne permet guère d'envisager qu'un allègement du fardeau financier de telle ou telle maladie pour notre système de santé puisse résulter d'un progrès thérapeutique. Il est utopique de croire qu'une révolution thérapeutique dans un domaine particulier permettra un jour de réaffecter les ressources économisées au profit d'un autre domaine, au bénéfice des patients.

Il n'est, par ailleurs, pas assuré que le remplacement éventuel du système actuel de rétribution des performances d'un nouveau médicament onéreux qui est du type « payer pour voir » (on fixe un prix initial stable pendant plusieurs années sans bien savoir ce que seront les performances du produit en vie réelle) par le système du type « voir pour payer » (le prix initial, moins élevé, est ultérieurement ajusté en fonction des données fournies par le suivi des patients, par exemple en termes de maintien de l'efficacité) génère de substantielles économies pour l'Assurance maladie. A défaut, il aurait au moins le mérite d'échelonner les paiements dans le temps.

**L'impact budgétaire croissant des traitements des cancers**

Pour ce qui est du traitement des cancers, le coût moyen annuel d'un traitement par immunothérapie ciblée (de durée continue jusqu'à échappement thérapeutique) avoisine 50 000 € par patient, sans commune mesure avec les coûts des chimiothérapies antérieures, pour des résultats cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi qui, sans pourtant justifier dans tous les cas les niveaux de prix attribués, se révèlent, il est vrai, bien supérieurs. Le recul nous permettra de mieux apprécier leurs performances en matière de survie globale. Le coût de traitement annuel par Keytruda (pembrolizumab) dans le mélanome ou le cancer bronchique non à petites cellules est d'environ 72 000 €. Dans le traitement de certains lymphomes, les prix faciaux des CAR-T cells sont d'environ 300 000 € pour Kymriah (tisagenlecleucel) et de 330 000 € pour Yescarta (axicabtagène ciloleucel).

Même si ces types de traitement sont actuellement encore peu nombreux – situation toute provisoire si l'on en croit le nombre très important de produits actuellement en développement – et si leur prescription ne concerne qu'une population de patients triés sur le volet, parfaitement identifiés comme susceptibles d'être « bons » répondeurs, l'impact budgétaire de leur usage est déjà très perceptible. Leur nombre rapidement croissant pourrait mettre en péril, dans un budget global contraint devant prendre en compte l'ensemble des autres domaines pathologiques sans en sacrifier aucun, la soutenabilité financière du système de protection sociale. Un risque de rationnement par sélection de l'accès à ces types de traitement n'est pas forcément à exclure, faute de ressources suffisantes, dans des délais plus ou moins éloignés. Situation à mettre en perspective avec celle d'un certain nombre de médicaments dits essentiels (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) mais anciens et de prix « bas », parfois qualifiés de « médicaments à l'agonie », qui ne sont payés qu'au niveau de leurs coûts de production, sans réelle actualisation de l'évolution de ces coûts, mettant en péril certaines prises en charge de patients.

**Redéfinir le périmètre de la liste « en sus » paraît nécessaire**

On observe par ailleurs un certain relâchement dans la gestion de la liste des médicaments dite liste « en sus ». Cette liste (4,5 Md€ en 2020 ; 5,4 Md€ pour 2021)<sup>1,8,9</sup>, constitue une véritable levée de frein à l'utilisation des produits coûteux. Car elle a pour objectif de financer les médicaments particulièrement onéreux que les établissements de soins ne pourraient assumer dans le cadre des groupes homogènes de séjour (GHS). C'est donc à bon droit qu'il est régulièrement rappelé que son périmètre devrait être mieux ciblé sur les produits qui rendent un service médical « significatif » aux patients, ce qui n'est pas toujours le cas.<sup>8</sup> Naguère réservée aux médicaments

ayant obtenu une ASMR de niveau I à III, la liste en sus est désormais ouverte aux progrès minimes. C'est parfois cher payer de simples progrès incrémentaux.

**Pandémie de Covid-19 : non sans conséquences**

Une situation nouvelle à prendre en compte risque de ne pas permettre d'envisager la mise en place, à court terme, d'un frein raisonnable à l'augmentation des prix des nouveaux médicaments : l'instauration d'un nouvel état d'esprit dans les relations entre les pouvoirs publics et les industriels du médicament,<sup>1</sup> ce que la Cour des comptes évoque comme une « nouvelle donne ».<sup>8</sup> La pandémie de Covid-19 a montré, en effet, combien l'état de santé de nos populations pouvait dépendre de ruptures d'approvisionnement en médicaments indispensables. Or certaines de ces ruptures (ou risques de ruptures) ont pu être considérées comme conséquences indirectes d'une politique publique ayant eu généralement tendance à tirer les prix vers le bas pour maîtriser les dépenses, incitant à des délocalisations industrielles. Il en est donc résulté un certain revirement des pouvoirs publics, au motif d'améliorer la sécurité d'approvisionnement du marché français, qui se manifeste par une meilleure écoute des revendications des industriels, un certain degré de dérogation à la politique antérieure de maîtrise de dépenses et un affichage politique clair en faveur de « l'accueil » de l'innovation. La prise en compte de l'implantation de sites industriels en France ou en Europe pour la fixation des prix en est une illustration.

La valeur thérapeutique intrinsèque du médicament n'est plus, désormais, le seul critère de référence. ❧

**RÉFÉRENCES**

1. Comité économique des produits de santé. Rapport d'activité 2020, décembre 2021. Disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr>
2. Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix. La contribution de la société civile au débat public en France. Access Campaign, UFC Que choisir, La Ligue contre le cancer, France Assos Santé, Prescrire, Médecins du monde, UAEM, AIDES, 20 juin 2018.
3. Le Pen C. Médicaments : quel juste prix pour l'innovation ? Rev Prat 2015;65:1141-5.
4. Bouvenot G. Modalités et déterminants de la fixation des prix des médicaments des cancers en France. Bull Acad Nat Med 2018;202(5-6):977-88.
5. Bouvenot G. Les traitements par ARN interférents et par oligonucléotides antisens actuellement disponibles en France : une mise au point. Bull Acad Nat Med 2022;206(4):554-8.
6. Bouvenot G. Les biothérapies dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : des prix et des coûts à surveiller. Invitation à une plus large réflexion sur les prix des médicaments. Bull Acad Nat Med 2018;202(8-9):2053-7.
7. Pajares y Sanchez C, Saout C. Conseil économique social et environnemental (CESE), section des affaires sociales et de la santé. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. 2017. Disponible sur [www.lecese.fr/travaux-publics/prix-et-acces-aux-medicaments-innovants](http://www.lecese.fr/travaux-publics/prix-et-acces-aux-medicaments-innovants)
8. Cour des comptes. Rapports sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, octobre 2020 et octobre 2021. Et la situation et les perspectives des finances publiques, 2022. Disponibles sur [www.ccomptes.fr](http://www.ccomptes.fr)
9. <https://www.apmnews.com> Médicaments : hausse toujours soutenue des dépenses de la liste en sus en 2021. (Consulté le 24 08 2022)