



LA RÉGULATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

CHRISTINE DE MAZIÈRES *
VALÉRIE PARIS **

Dans les pays industrialisés, la régulation de l'industrie pharmaceutique poursuit simultanément plusieurs objectifs, touchant à la fois la santé publique, la politique industrielle et le contrôle des dépenses publiques (Schweitzer, 1997 ; Danzon, 1999 ; Scherer, 2000). Le régulateur cherche ainsi à garantir aux citoyens un accès rapide à des médicaments efficaces ayant démontré leur innocuité ; à favoriser le développement d'une industrie nationale performante et innovante ; tout en tentant de maîtriser les dépenses publiques consacrées aux médicaments.

Au sein de l'Union européenne, la politique pharmaceutique est essentiellement déterminée au niveau national. La législation européenne intervient pour engager les pays membres à respecter les règles de la concurrence et de la libre circulation de biens (Mossialos et *al.*, 2004) et elle s'est, à ce titre, concentrée sur trois tâches : harmoniser les règles d'autorisation de mise sur le marché, rendre plus transparents les critères utilisés par les États membres pour réguler les prix et la prise en charge¹ et enfin, garantir la libre circulation des biens.

En France, le secteur du médicament a toujours été principalement régulé par l'État, plutôt que par l'assurance maladie. Depuis le début des années 1990, le ministère de la Santé a délégué une partie de ses compétences à différentes agences et commissions (cf. Encadré).

* Conseillère référendaire, Cour des comptes.

** Chercheur, IRDES.

Les auteurs tiennent à remercier Dominique Polton, Michel Grignon, Pierre-Jean Lancry, Sylvain Pichetti et Yves Ullmo pour leurs précieux commentaires et suggestions, qui ont permis d'améliorer la version initiale de cet article.

Depuis 1994, la régulation administrative a fait place à une régulation plus concertée entre pouvoirs publics et industrie. Tous les cinq ans, le Comité économique des produits de santé et le syndicat représentant l'industrie pharmaceutique (LEEM²) signent un accord cadre qui énumère les objectifs communs aux deux parties et prévoit les modalités d'application de la régulation financière. Cet accord est ensuite décliné par des accords individuels entre chaque laboratoire et le CEPS.

Le marché français du médicament possède des caractéristiques particulières. D'une part, ni les consommateurs finaux, ni les prescripteurs ne sont sensibilisés au prix des médicaments : presque tous les patients voient le ticket modérateur pris en charge par les assurances complémentaires et les médecins n'ont aucune incitation à modérer leurs prescriptions. D'autre part, comme dans les autres pays industrialisés, l'offre parvient à maximiser les situations de monopoles, par une stratégie juridique (extension de la durée des brevets) et commerciale (segmentation extrême du marché par la politique de marketing). Il en résulte une forte consommation de médicaments³, en comparaison avec nos voisins européens, qui continue d'augmenter à un rythme soutenu, caractérisé par un déplacement continu de la consommation des médicaments moins chers vers de nouveaux produits, plus chers. Cet effet de structure a expliqué en 2003 la totalité de la croissance des remboursements de médicaments délivrés en ville.

Encadré

Les étapes de la mise sur le marché d'un médicament, et les institutions chargées de la régulation

Le médicament est soumis à une régulation très importante, dès la phase de développement. La réalisation d'essais cliniques sur l'homme, dernière étape du développement du produit, obéit à une réglementation destinée à protéger les patients (information complète, obtention d'un consentement éclairé, protection des personnes fragiles...), dont le contrôle relève de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

La mise sur le marché est soumise à autorisation, délivrée par le directeur de l'AFSSAPS après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché ou par l'Agence européenne du médicament (EMA⁴), à condition que le médicament ait prouvé son efficacité et son innocuité.

Pour être remboursable, un produit destiné à être commercialisé en officine est évalué par la Commission de la transparence⁵. L'apport thérapeutique du médicament est apprécié :

- En termes absolus, en fonction de son efficacité et de ses effets indésirables, de son importance en termes de santé publique et de la gravité de la pathologie qu'il traite.

⇒ Le niveau de « service médical rendu (SMR) » par le médicament, et la gravité de la pathologie traitée, déterminent théoriquement son taux de remboursement (65 %, 35 % ou 0 %)

- En termes relatifs, par rapport aux médicaments déjà présents sur le marché. Cette notion d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) est très différente de la première : un produit peut se voir reconnaître un « SMR important » parce qu'il est efficace, présente peu de risques et traite une pathologie grave, mais apporter une ASMR faible ou nulle, tout simplement parce qu'il n'est pas le premier dans sa classe thérapeutique⁶.

⇒ Le niveau d'ASMR est utilisé pour déterminer le niveau de prix.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS), composé de membres de plusieurs ministères (santé, Sécurité sociale et industrie) et de l'assurance maladie, négocie le prix avec le fabricant, sur la base du niveau d'ASMR et du prix des produits déjà commercialisés. Un produit apportant une amélioration majeure, importante, modérée ou faible obtiendra un avantage de prix, alors qu'un médicament ayant une ASMR nulle devra avoir un prix plus faible que ses concurrents pour être remboursable.

Après la commercialisation, la Commission de pharmacovigilance (AFSSAPS) recueille l'information sur les effets indésirables du médicament et conseille le ministre sur les mesures à prendre, tandis que la Commission chargée du contrôle de la publicité, des recommandations sur le bon usage (AFSSAPS) opère un contrôle sur la nature des messages diffusés par l'industrie auprès des médecins et des patients (seulement pour les produits non remboursables) et participe à l'élaboration des recommandations de bonne pratique destinées aux médecins.

RÉPONDRE AUX PRÉOCCUPATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

En termes de santé publique, la régulation du marché pharmaceutique poursuit deux objectifs : la sécurité et l'accessibilité aux traitements innovants.

La recherche de sécurité

La recherche de sécurité appelle deux types de régulation, celle de l'évaluation des risques par les pouvoirs publics et celle de l'information donnée aux médecins et aux patients.

L'autorisation de mise sur le marché et l'évaluation « pré » et post-AMM.

La régulation de la mise sur le marché s'est considérablement accentuée dans tous les pays industrialisés, à la suite d'accidents graves⁷ provoqués par des médicaments insuffisamment testés (Scherer, 2000). Autrefois simplement appelés à démontrer l'innocuité de leur produit pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, les laboratoires doivent à présent prouver, par la réalisation d'essais cliniques réalisés dans des conditions bien définies, que leur produit est efficace, comparé à l'administration d'un placebo. Le bénéfice de cette régulation est régulièrement questionné par les économistes qui en soulignent le coût : le délai d'accès aux traitements innovants. Les pays ont, pour la plupart, partiellement répondu à cette critique en mettant en place des procédures permettant aux patients atteints de maladies graves engageant leur pronostic vital de bénéficier de traitements encore en test lorsqu'il n'existe aucune alternative.

En France, l'obligation de démontrer l'efficacité d'un produit pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) date de 1972. Pour autant, comme le souligne Lancry (Lancry, 2000), tous les médicaments présents aujourd'hui sur le marché n'ont pas démontré leur efficacité par des essais cliniques : c'est le cas des produits de phytothérapie et d'homéopathie, qui sont dispensés de fournir des résultats d'essais cliniques, et de certains produits, pour lesquels les règles ont été assouplies⁸.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament reste délivrée en grande partie au niveau national, malgré la mise en place depuis 1995 de procédures européennes d'AMM. Depuis cette date, un laboratoire a, en effet, le choix entre trois procédures : une procédure nationale (la demande est traitée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), une procédure européenne décentralisée (la demande est traitée par l'un des pays membres, choisi par l'industriel, et l'AMM est accordée « par reconnaissance mutuelle » dans les autres pays membres) et une procédure centralisée (la demande est traitée par l'Agence européenne du médicament - EMA -, et l'AMM est valable simultanément dans tous les pays). En 2002⁹, 897 nouvelles demandes d'AMM étaient déposées auprès de l'AFSSAPS, 115 demandes « de reconnaissance mutuelle » étaient traitées par l'Agence française et seulement 31 demandes étaient déposées auprès de l'EMA.

La procédure centralisée, qui semble à première vue la plus « économique », à la fois pour le laboratoire (un seul dossier) et pour les pays membres (une seule évaluation), est donc peu utilisée. En fait, les laboratoires utilisent stratégiquement les différentes possibilités qui leur sont offertes pour mieux servir leurs intérêts : selon les cas, ils choisissent de faire évaluer leur produit par l'Agence nationale la moins exigeante

ou la plus prompte à délivrer l'AMM, ou encore par le pays dans lequel ils pourront librement fixer le prix au moment de la mise sur le marché (voir plus loin). Le recours à la procédure centralisée devrait cependant s'accroître puisqu'un règlement européen de 2004 la rend obligatoire dès 2005 pour les substances indiquées dans certaines pathologies, comme le cancer ou le sida, notamment.

Au-delà de l'AMM, se posent les problèmes de sécurité et de bon usage du médicament en pratique réelle. En effet, l'évaluation pré-AMM repose sur des essais cliniques incluant par nature un nombre limité de patients (quelques milliers) sur une durée limitée et dans des conditions cliniques différentes de la vraie vie ; elles ne permettent pas de détecter les effets indésirables rares. Même si les progrès en termes de sécurité ont été importants depuis les grands scandales passés de la thalidomide (1961) ou du distillène (1973), les risques demeurent non nuls, comme en témoignent le retrait, en août 2001, de la cérvastatine, un anti-cholestérol responsable d'atteintes musculaires potentiellement mortelles et le retrait subit de l'anti-inflammatoire Viorr® en Septembre 2004.

Les analyses de la prescription en pratique réelle destinées à évaluer les risques et à vérifier que le produit est utilisé dans les indications prévues par l'AMM, dites « évaluations post-AMM », sont encore peu pratiquées en France. Mais des mesures récentes visent à les développer : depuis l'accord cadre du 13 juin 2003, les laboratoires s'engagent, au sein des conventions signées avec le CEPS à produire ce type d'évaluations pour certains médicaments et un groupement d'intérêt scientifique réunissant le ministère de la Santé, la CNAMTS et l'Inserm, a été créé en août 2004 pour favoriser leur développement.

La régulation de l'information sur le médicament

L'information sur le médicament est considérée par l'industrie, comme par les pouvoirs publics, comme un enjeu essentiel. Alors que la première y consacre des moyens considérables et revendique le droit d'informer directement les consommateurs (au niveau européen), les seconds, préoccupés par des questions de sécurité sanitaire, mais aussi de contrôle des dépenses d'assurance maladie, régulent la promotion des laboratoires en limitant l'audience, en contrôlant l'information diffusée, en taxant les dépenses de promotion, et enfin en créant une source d'information concurrente, indépendante des laboratoires.

Le contrôle de l'information en provenance des laboratoires pharmaceutiques

À l'heure actuelle, les laboratoires ne peuvent s'adresser directement aux patients que pour les médicaments accessibles sans prescription médicale et non remboursables. Ils s'adressent donc essentiellement aux médecins.

En 2001, en France, l'industrie pharmaceutique a dépensé 11 % de son chiffre d'affaires pour la promotion de ses produits (visite médicale et congrès médicaux : 9 % ; publicité : 2 %). L'industrie finance très largement les revues et les colloques médicaux, la formation continue des médecins, les éditeurs de logiciels de prescription, et c'est elle qui leur fournit l'information de la manière la plus efficace : le face-à-face avec un visiteur médical. L'industrie emploie environ 20 000 visiteurs médicaux, soit un visiteur pour 6 médecins¹⁰.

Peu encadrée à ses débuts, cette activité de promotion a connu des dérives que la législation a tenté d'endiguer. Les lois dites « anti-cadeaux », votées en 1993 et 1994 à la suite d'une directive européenne, ont restreint les possibilités pour les laboratoires d'offrir des avantages financiers aux médecins : en dehors de présents de faible valeur, les seuls avantages que peuvent offrir les laboratoires sont désormais la participation financière aux frais d'hébergement dans les congrès scientifiques et la rémunération pour la participation à des essais cliniques.

Le contenu des messages délivrés est également régulé par la Commission de la publicité, placée auprès de l'AFSSAPS, mais avec des moyens très insuffisants. Ce dispositif a été complété par l'accord cadre État-industrie pharmaceutique de 2003, qui prévoit que les entreprises s'engagent, dans le cadre des conventions individuelles avec le Comité économique des produits de santé, à diffuser des messages d'information conformes aux recommandations de bonne pratique émises par l'AFSSAPS ou par l'Anaes. Par exemple, les producteurs de médicaments anti-cholestérol devront rappeler que le régime alimentaire est le traitement de première intention. Il reste que les messages transmis aux médecins oralement par les visiteurs médicaux sont naturellement plus difficiles à contrôler et donnent lieu, si l'on en croit le réseau de médecins de la revue *Prescrire*¹¹, à de sérieux manquements aux obligations légales de mentionner les effets secondaires et les contre-indications, et de remettre l'avis de la Commission de la transparence (remis seulement lors de 6 % des visites observées durant le premier semestre 2004¹²).

L'industrie pharmaceutique revendique actuellement le droit de s'adresser directement au consommateur et a tenté de l'obtenir auprès de la Commission européenne¹³. Pour l'instant, la tentative a échoué. L'industrie communique donc en organisant des campagnes d'information sur certaines pathologies : il est, par exemple, autorisé de laisser dans la salle d'attente du gynécologue un dépliant sur les effets de la ménopause et les bienfaits des traitements existants, à condition de ne pas citer de nom de médicament.

En complément de ces mesures de contrôle « qualitatives », l'industrie pharmaceutique doit s'acquitter depuis 1983 d'une taxe progressive sur

ses dépenses de publicité, aux vertus supposées désincitatives. Son produit, affecté à l'assurance maladie, a été de 160 M€ en 2003, soit environ 10 % des dépenses de promotion.

La mise en place d'une information indépendante sur le médicament

À l'heure actuelle, l'information sur la pharmacopée et sur les nouveaux traitements est donc essentiellement fournie par l'industrie, qui finance également la plus grande partie de la formation continue des médecins. Les pouvoirs publics soulignent depuis plusieurs années la nécessité de produire une information sur le médicament indépendante de l'industrie, mais les progrès dans ce domaine sont lents : l'AFSSAPS ne présente sur Internet¹⁴ que les données relatives aux médicaments récents : les avis d'AMM depuis 2002 et les avis de la transparence depuis 2001, ce qui représente à l'automne 2004 environ 10 % du stock de médicaments disponibles. La Directive européenne de 2004, qui fait progresser les obligations de transparence des agences du médicament devrait inciter l'agence française à rendre les avis d'AMM accessibles au public sans retard, avec leur rapport d'évaluation et la motivation des avis par indication.

Au-delà de l'information sur l'existence des produits, la nécessité d'informer efficacement sur les conditions de leur bon usage apparaît clairement. Des recommandations existent ; elles sont émises par l'AFSSAPS et par l'Anaes¹⁵ : recommandations de bonne pratique, références médicales opposables, conférences de consensus. Cependant, elles ne sont pas toujours respectées par les médecins. Une étude récente de la CNAMTS le montre clairement sur l'exemple du cholestérol. Pour le traitement de cette pathologie, le protocole émis par les agences recommande de ne prescrire de médicament hypocholestérolémiants que si le taux de LDL-cholestérol dans le sang dépasse un certain seuil. Dans la pratique, un médecin généraliste sur trois ne réalise pas l'examen et un sur trois prescrit le médicament malgré un seuil inférieur au seuil recommandé (CNAMTS, 2003).

Jusqu'à présent, le décalage observé entre recommandations et pratique des médecins a plus souvent été analysé comme le résultat d'une mauvaise connaissance des recommandations plutôt que comme un refus d'adhésion. En 2001, un Fonds de promotion de l'information médicale sur le médicament (FOPIM) a été créé pour concurrencer l'information délivrée par les laboratoires et diffuser les recommandations élaborées par les agences. Mais, cet organisme n'est, trois ans plus tard, toujours pas opérationnel.

Enfin, depuis 2001, les pouvoirs publics et l'assurance maladie se sont adressés directement au grand public, pour promouvoir les génériques ou pour informer sur le bon usage des antibiotiques. Bien que considérées comme efficaces, ces interventions restent relativement rares.

L'accessibilité aux traitements innovants

Les délais d'accès aux traitements innovants sont souvent invoqués par l'industrie pharmaceutique, relayée par les associations de malades, comme l'une des conséquences d'une régulation excessive, voire inefficace.

Une fois l'AMM obtenue, certains médicaments peuvent être vendus en automédication, mais la plupart font l'objet d'une demande d'admission au remboursement. Dans ce cas, le médicament doit d'abord être évalué par la Commission de transparence, qui émet un avis sur l'opportunité de le prendre en charge. Puis, le cas échéant, le laboratoire négocie son prix avec le Comité économique des produits de santé (cf. Encadré). Bien que limité à 180 jours par une directive européenne, le délai de ces deux procédures est relativement long (394 jours en 2002), surtout s'il est comparé à la mise sur le marché sans délai observée en Allemagne et au Royaume-Uni. Il arrive parfois que les délais soient exceptionnellement longs, en particulier lorsque la négociation entre le CEPS et le laboratoire n'aboutit pas. Dans ces cas particuliers, relativement rares, le médicament est en général disponible à la vente, mais non remboursé.

Pour remédier à ces délais qu'ils jugeaient excessifs, les laboratoires ont obtenu en 2003 la possibilité, pour les médicaments très innovants, de « déposer » un prix sans passer par la négociation avec le CEPS (cf. plus loin). Jusqu'à présent, cette procédure n'a que très peu été utilisée.

Quant aux conditions d'accès pour les malades, on peut considérer qu'elles sont bonnes pour les médicaments vraiment importants en termes de santé publique. La procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)¹⁶ permet aux malades depuis 1994 de bénéficier rapidement, dès avant l'AMM, de médicaments innovants pour soigner des pathologies graves (comme les anti-rétroviraux). Et lorsque le ministère de la Santé insiste sur la nécessité de disposer rapidement d'un médicament sur le marché, les négociations avec le CEPS peuvent être accélérées.

*LIMITER LA CROISSANCE DES DÉPENSES
DE MÉDICAMENTS*

Les dépenses de médicaments représentent près de 18 % des dépenses d'assurance maladie (19,5 Md'€) et augmentent plus rapidement en moyenne que les autres postes de dépenses¹⁷ : + 7,7 % par an en moyenne depuis 2000.

Limiter la croissance des dépenses de médicaments est un objectif des pouvoirs publics depuis plusieurs années : d'abord parce que les Français ont une consommation de médicaments bien supérieure à leurs voisins

européens, qui pose de réels problèmes de santé publique¹⁸ ; ensuite parce que les pouvoirs publics estiment qu'une partie des dépenses n'est pas justifiée (prescriptions abusives, médicaments peu efficaces).

En dehors des actions visant les prescripteurs et les distributeurs, les pouvoirs publics utilisent plusieurs instruments pour limiter la croissance de médicaments : redéfinir le panier de biens couverts et les taux de prise en charge, réguler les prix et encadrer les dépenses.

*Les mesures visant le panier de médicaments couverts
et le taux de remboursement*

La redéfinition du panier de biens et soins médicaux pris en charge par les systèmes publics est à l'ordre du jour dans de nombreux pays, inspirée par l'idée qu'il est nécessaire d'établir des priorités pour allouer le plus efficacement possible des ressources rares.

Dans le domaine du médicament et au niveau international, la tendance est clairement au développement de l'utilisation de l'évaluation médico-économique dans les processus de définition du panier de soins (Dickson et al., 2003). Dans ses formes les plus abouties, l'évaluation médico-économique permet de comparer plusieurs alternatives thérapeutiques en termes de coûts et d'efficacité. Dans l'absolu, la possibilité de définir un panier remboursable en fonction d'un seuil défini pour le ratio coût-efficacité existe, et son application dans le programme *Medicaid* de l'Oregon a fait couler beaucoup d'encre. En pratique, peu de pays sont prêts à l'utiliser. L'Australie fait exception en conditionnant l'intégration d'un médicament dans son *Pharmaceutical Benefit Scheme* au résultat de son évaluation médico-économique.

Au Royaume-Uni, le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), utilise également ce type d'évaluation pour recommander ou non, l'utilisation des nouveaux médicaments au sein du *National Health Service*. Dans la pratique, même s'il n'existe pas de seuil prédéfini, il arrive que NICE recommande de ne pas utiliser tel médicament introduit sur le marché, parce que son coût par QALY¹⁹ est trop élevé. Ce fut le cas, par exemple, pour la première décision rendue par NICE sur l'Interféron Bêta dans le traitement de la sclérose en plaque. Le laboratoire ayant fait appel de cette décision, un accord a finalement été trouvé avec NICE : le produit pourra être prescrit à condition que le ratio coût-efficacité soit évalué annuellement sur une cohorte de patients et que les prix soient revus à la baisse si ce ratio dépasse un certain seuil (Lilliu, 2004)...

En France, on peut considérer que la logique médico-économique, dans une version très primaire, intervient dans certains cas, au moment où laboratoire et CEPS doivent trouver un accord sur le prix. En particulier, les médicaments n'apportant aucune amélioration théra-

peutique par rapport à l'existant, doivent prouver qu'ils permettront à l'assurance maladie de réaliser des économies s'ils sont acceptés.

En dehors de cette étape, les critères d'admission au remboursement en France ne reposent pas sur des critères économiques, mais seulement sur l'intérêt thérapeutique du médicament et sur la gravité de la pathologie qu'il traite.

Pour autant, la définition du panier n'est pas aisée. Le ministère de la Santé a tenté, en 1999, de redéfinir ses contours. Mais cette réforme a rencontré une forte opposition qui l'a, jusqu'à ce jour, empêchée d'aboutir.

La réforme redéfinissait les règles d'admission sur la liste des produits remboursables, en liant celles-ci au service médical rendu, tel qu'évalué par la Commission de la transparence et à la gravité de la pathologie traitée (cf. Encadré). Son adoption a été immédiatement suivie par une réévaluation de la pharmacopée, dont les résultats ont été publiés en 2000-2001 : sur près de 5 000 présentations évaluées, 18,5 % auraient dû voir leur taux de remboursement abaissé de 65 % à 35 % et 18,5 % auraient dû être déremboursés. Dans les faits, cette réévaluation a peu été suivie d'effets : dans un premier temps, des baisses de prix ont été imposées sur les produits menacés de déremboursement (- 7 % en moyenne en 2000, - 8 % en 2001 et - 7 % en 2002), des baisses de taux de remboursement de 65 à 35 % ont touché 200 produits en 2001 et 617 produits en 2003 ; et, enfin, une première vague de déremboursement, relativement insignifiante, a eu lieu en 2003. Quant aux déremboursements annoncés par les pouvoirs publics en 2003 pour les deux années suivantes, ils sont repoussés *sine die* par la réforme de l'assurance maladie d'août 2004, car conditionnés à une nouvelle évaluation des médicaments considérés.

Depuis 1999, les avis de la Commission de la transparence ont été régulièrement contestés par les laboratoires visés. Beaucoup d'avis ont été revus à l'avantage des laboratoires après réexamen par la commission. Dans quelques cas, l'industrie a obtenu du Conseil d'État l'invalidation d'avis jugés insuffisamment motivés.

Le calendrier de ces événements illustre la difficulté qu'il y a, en France, à réformer le panier de médicaments couverts. La pertinence de cette redéfinition est d'ailleurs questionnée par l'industrie et par certains chercheurs. Ainsi Saily et *al.* (Saily et *al.*, 2002) jugent que la notion de « SMR » retenue pour la définition du panier remboursable par le décret de 1999 est trop étroite, et proposent de la remplacer par la notion « d'utilité sociale », incorporant les représentations des patients et les stratégies des différents acteurs. Le risque d'un report vers une prescription plus coûteuse a également été évoqué. Une étude récente, portant sur trois groupes de pathologies qui concentrent 60 % des prescriptions

des médicaments à SMR insuffisants, montre que les risques de reports sont, en fait, limités (Naudin et Sermet, 2004).

Quoi qu'il en soit, devant les difficultés rencontrées par ce type de réforme, on peut se demander si la solution ne serait pas, plutôt que de réduire les possibilités de prescription, d'inciter les médecins à prescrire de manière plus coût-efficace. Il semble que cette politique ait rencontré un certain succès en Allemagne, où le panier de médicaments remboursés est plutôt plus large que le panier français, le taux moyen de prise en charge par l'assurance maladie obligatoire nettement supérieur (environ 90 % contre 75 % en moyenne en France), mais où les enveloppes de prescription imposées aux médecins les ont incités à recentrer leurs prescriptions sur les médicaments les plus efficaces. Les prescriptions de vasodilatateurs ou les veinotoniques, médicaments visés par les déremboursements en France, ont considérablement diminué dans la dernière décennie (Schwabe et Paffrath, 2004). Il n'est cependant pas évident qu'en France, les tentatives de régulation de la prescription soient mieux acceptées par le corps médical et par les patients que la redéfinition des paniers de biens.

Les mesures visant à réguler les prix

La question de la régulation des prix des médicaments oppose deux grands modèles : le modèle libéral, en vigueur aux États-Unis²⁰, s'applique à près de la moitié du marché pharmaceutique mondial, alors que le reste du marché est soumis à diverses formes de régulation des prix. Dans les pays industrialisés, les modalités adoptées sont les suivantes :

- les prix sont fixés, ou négociés avec les pouvoirs publics en fonction du bénéfice thérapeutique (France²¹, Belgique, Suède) ;
- les prix sont fixés par référence aux prix d'autres pays (Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Danemark, Suisse, Canada... et depuis peu la France pour les produits les plus innovants) ;
- les prix sont libres, mais des tarifs de remboursement existent pour les médicaments qui peuvent être regroupés au sein de classes équivalentes (Allemagne, Pays-Bas, Australie) ;
- les prix sont libres, mais assortis d'une régulation *ex post* des bénéfices de l'industrie pharmaceutique (Royaume-Uni).

La fixation du prix du médicament en France

En France, les prix des médicaments remboursables sont fixés par le ministre en charge de la Santé sur avis du CEPS et après négociation avec les firmes. La négociation porte sur deux éléments : l'apport thérapeutique du produit par rapport aux médicaments déjà commercialisés (cf. Encadré) et le prix proposé par le laboratoire, comparé, le cas échéant, au prix des traitements existants. Lorsque le médicament

n'apporte pas d'amélioration thérapeutique par rapport aux produits existants, son prix doit être fixé de manière à apporter une économie dans le coût du traitement. C'est en particulier le cas des médicaments génériques, dont les prix sont négociés en général 30 % à 40 % en dessous du prix du princeps. La règle est plus difficile à décrire lorsqu'il s'agit de médicaments en situation de monopole dans leur classe thérapeutique. Dans ce cas, la négociation peut être plus difficile, plus longue, selon la volonté à payer des pouvoirs publics et la stratégie du laboratoire.

Pour éviter ces délais, l'industrie pharmaceutique a obtenu en 2003 la possibilité de « déposer » un prix pour ses médicaments les plus innovants, prix qui sera fixé à ce niveau par le ministre chargé de la Santé si le CEPS n'y fait pas opposition dans un délai très court. Ce prix doit être « cohérent » avec les prix de quatre pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie), et l'entreprise doit s'engager sur des volumes de ventes pour les quatre premières années de commercialisation²².

L'identification de l'apport thérapeutique « relatif » du produit joue donc un rôle important, puisqu'il détermine si le médicament doit ou non passer par la négociation et, le cas échéant, si son prix est « plafonné » par le prix d'un produit existant. Or, on sait que les trois-quarts des médicaments inscrits sont sans ASMR et que pour un médicament sur dix, la fixation d'un niveau d'ASMR a été impossible, faute d'éléments comparatifs (chiffres France 2002) : il devient difficile d'associer cette notion d'ASMR à un prix de médicament.

Comment se situent aujourd'hui les prix français ? Les comparaisons internationales de prix des médicaments butent sur de nombreux obstacles méthodologiques : comparabilité du panier de biens²³, prise en compte ou non des génériques dans le panier, difficulté de connaître les prix réels (nets de remises ou ristournes) derrière les prix faciaux, différences de marges de distribution et d'imposition, fluctuations des parités monétaires avec les pays hors zone euro... Néanmoins, il ressort des études disponibles de comparaisons internationales de prix les constats suivants :

- les prix français des nouveaux médicaments sont, dans l'ensemble, fixés à un niveau dit « européen ». Une étude suédoise (Rehnberg, 2002) semble, d'ailleurs, déceler la constitution d'un « couloir de prix » de plus en plus étroit en Europe ;
- cela étant, un « prix européen » n'existe pas toujours, tant la dispersion des prix peut être importante. Ainsi, pour deux médicaments très innovants admis au remboursement en 2003, l'écart de prix (en prix fabricant hors taxes) était respectivement de 40 % et de 45 % entre le moins cher et le plus cher parmi sept à dix pays européens, la France se situant dans la moyenne ;

- certains pays développés hors Europe ont des prix de médicaments plus bas. L'Australie, qui ne dispose pratiquement pas d'industrie pharmaceutique et doit importer l'essentiel des molécules, parvient néanmoins à acheter ses médicaments remboursables à des prix en moyenne inférieurs de 10 à 20 % aux prix français²⁴.

L'opportunité de maintenir un contrôle des prix en France a été questionnée par les économistes. Sur le marché pharmaceutique, le brevet qui protège les médicaments met l'entrepreneur dans une position de monopole. Celui-ci a alors intérêt, pour maximiser son produit, à fixer différents prix sur les segments de marché, en fonction de la disposition à payer des consommateurs. D'après P. Danzon (voir par exemple Danzon, 1997 et Danzon, 2001), cette discrimination par les prix est souhaitable car le marché du médicament, caractérisé par des coûts de R & D fixes importants, répond aux conditions d'application du principe de Ramsey, selon lequel une tarification (un prix) supérieure au coût marginal de production est nécessaire pour financer la R & D. Au niveau mondial, une discrimination par les prix peut donc permettre de faire financer les coûts de R & D par les pays les plus riches en leur facturant un prix élevé, tandis que les pays les moins riches paient les médicaments au coût marginal. Cette discrimination par les prix n'est toutefois possible qu'à deux conditions : premièrement, que les marchés soient totalement séparés, c'est-à-dire que la revente des pays « pauvres » vers les pays « riches » soit impossible et, deuxièmement, que les pays « riches » ne se réfèrent pas aux prix observés dans les pays « pauvres » pour négocier leurs prix. Couplée à une politique de brevets protégeant les produits originaux de copies pendant une certaine période, une telle politique garantit, selon l'auteur, le retour sur investissements indispensable à la poursuite de la R & D. Selon cette optique, les pays industrialisés imposant des prix « bas » sont considérés comme des passagers clandestins, profitant d'une R & D qu'ils ne financent pas.

Le raisonnement est convaincant, mais on peut tout de même s'interroger sur le prix que doit payer chaque pays selon cette logique. En théorie, sur un marché plus classique, le prix que peut fixer l'entrepreneur dépend des caractéristiques de la demande qui s'adresse au produit (son élasticité/prix). Mais dans ce cas particulier, la demande du régulateur et sa volonté à payer se substituent à celles des consommateurs finaux. Comment savoir si le prix est fixé au bon niveau ?

Par ailleurs, les importants profits réalisés par les entreprises pharmaceutiques dans les pays où les prix sont libres suscitent de nombreux débats, sans que l'on ait pour autant démontré que la rente de l'industrie était « trop » élevée, au regard des caractéristiques de l'investissement en R & D. Patricia Danzon (citée plus haut) soutient que la concurrence qui s'exerce au niveau des classes thérapeutiques, ne peut conduire qu'à



des profits normaux. Mais il nous semble que ce raisonnement ne tient pas compte des caractéristiques particulières du marché du médicament (asymétrie d'information, demande finale inélastique au prix dans de nombreux pays). La question du « bon niveau » de prix et du bon niveau de profit pour l'industrie reste, à ce jour, sans réponse.

Enfin, il existe des solutions alternatives à la discrimination par les prix pour financer la R & D, notamment les dépenses publiques en recherche.

La régulation des prix à la française mêle objectifs financiers et industriels

Pendant de longues années, la régulation des prix a permis à la France de bénéficier de prix relativement bas, par rapport à ses voisins européens. Mais elle a aussi eu quelques effets pervers : elle a parfois été rendue responsable des volumes très importants de consommation (évoqué plus haut), elle a provoqué une rigidité des prix, entravé le développement du marché des génériques, et enfin, elle a incité les firmes à développer de nombreuses stratégies pour la contourner. L'une de ces stratégies consiste à profiter de la régulation plus souple qui s'applique aux produits vendus à l'hôpital.

Régulation des prix, développement des génériques, prix de références, importations parallèles

14

Sur un marché classique, ou sur d'autres marchés pharmaceutiques nationaux, les prix ne demeurent pas stables pendant tout le cycle de vie des produits. En France, la régulation s'est, pendant de longues années, limitée à la fixation administrative d'un prix au moment de la mise sur le marché, sans révision ultérieure. Constatant une rigidité à la baisse des prix, les autorités de régulation françaises ont multiplié les baisses administratives de prix à partir de la décennie 1990, essentiellement pour les médicaments dont l'utilité avait été jugée faible lors de la réévaluation menée en 1999-2001. Aujourd'hui, des calendriers de baisses de prix sont parfois inclus dans les conventions CEPS-laboratoires, mais il y a eu peu de baisses de prix depuis 2002.

La pénétration de génériques sur le marché est toujours avantageuse pour l'assurance maladie, d'une part parce qu'ils captent une partie du marché, d'autre part parce que leur entrée provoque généralement une baisse de prix du médicament princeps. Le développement du marché générique est donc un élément important de la politique du médicament, déterminé à la fois par les droits de propriété intellectuelle en vigueur, les habitudes de prescription des médecins et les incitations s'adressant au pharmacien.

Aujourd'hui, un nouveau médicament bénéficie d'une période d'exclusivité sur le marché, grâce au système des brevets, complétés sur

le marché pharmaceutique par des « certificats complémentaires de protection » destinés à compenser les délais exceptionnellement longs de mise sur le marché. Les génériques ne peuvent entrer sur le marché qu'à l'expiration de cette période d'exclusivité.

L'industrie innovante²⁵ a tout intérêt à entraver le développement du marché générique et elle agit pour cela à deux niveaux : d'une part en exerçant un puissant lobbying, notamment auprès de la Commission européenne, d'autre part en développant de nombreuses stratégies de « management du cycle de vie » de ses produits.

De fait, les pouvoirs publics oscillent régulièrement entre la volonté de rémunérer l'effort de recherche - en allongeant la période d'exclusivité - et le désir d'accélérer la mise sur le marché des génériques. Le règlement européen d'avril 2004 illustre bien ce conflit : il allonge d'un côté la protection complémentaire accordée pour de nouvelles indications et il élargit de l'autre côté la notion de « générique », en n'exigeant plus l'identité stricte des principes actifs²⁶.

Il faut reconnaître que l'expiration d'un brevet constitue pour un laboratoire un risque de pertes considérables, d'autant plus considérable que le produit est très vendu, le prix du princeps élevé, et la demande élastique au prix. Par exemple aux États-Unis, Prozac® a perdu 80 % de son marché en seulement quelques mois. Les laboratoires développent donc de nombreuses stratégies pour limiter leurs pertes. L'une de ces stratégies consiste à commercialiser, puis à promouvoir activement, un produit à peine différent, mais bénéficiant d'une période d'exclusivité sur le marché (dosage différent ou comprimé « à libération prolongée », isomère de la même molécule...). Par exemple (Grandfils et *al.*, 2004), AstraZeneca n'a pas ménagé ses efforts pour limiter les pertes prévisibles à l'échéance de brevet de l'oméprazole (Mopral® en France²⁷) : le laboratoire a ainsi mis sur le marché une molécule isomère (esomeprazole, Inexium® en France) n'apportant qu'une amélioration mineure du bénéfice thérapeutique, mais permettant de détourner une partie de la prescription d'oméprazole avant l'arrivée du générique. Parallèlement, il a tenté - sans succès en France - de commercialiser une formulation légèrement différente de celle du médicament original²⁸ bénéficiant d'une période d'exclusivité sur le marché plus longue. Si bien qu'aujourd'hui, en Allemagne par exemple, l'oméprazole initialement commercialisé par le laboratoire AstraZeneca (sous le nom de marque Antra®) n'est plus disponible que dans cette nouvelle formulation, interdisant la copie... et la substitution par un générique au niveau du pharmacien. Les stratégies des laboratoires ne rencontrent pas le même succès dans tous les pays car elles interagissent avec la régulation en vigueur.

Les génériques sont traditionnellement moins présents sur le marché

français que dans les pays du nord de l'Europe (Allemagne, Royaume-Uni, Pays-Bas...). La définition législative du médicament générique n'est apparue que récemment en France (1998). Le droit de substituer un générique à un médicament « princeps » a été accordé aux pharmaciens en juin 1999 et les médecins généralistes se sont engagés en juin 2002 à faire progresser leurs prescriptions en génériques ou en dénomination commune internationale²⁹. Toutes ces mesures ont permis de faire progresser la part des génériques de 2 % des montants présentés au remboursement à la mi-1999 à 7 % à la fin 2003.

Toutefois, la faible pénétration des génériques et le mode de régulation des prix n'incitaient guère les produits princeps à aligner leurs prix. Pour stimuler les baisses de prix, des « tarifs forfaitaires de responsabilité³⁰ » (TFR) ont été introduits à l'automne 2003. Ils concernent 61 groupes génériques, dans lesquelles les taux de pénétration des génériques étaient jugés insuffisants. En réaction à cette mesure, 70 % des produits de référence concernés ont immédiatement baissé leur prix au niveau du TFR (Albenese, 2003). Le TFR procure donc une économie immédiate pour l'assurance maladie, mais il attire plusieurs critiques : il n'incite plus les pharmaciens à la substitution ; à plus long terme, il risque d'entraîner une éviction des laboratoires génériqueurs (ou du moins une entrave au développement de l'industrie générique en France) et une réduction de la pression concurrentielle sur le marché des médicaments anciens.

Au total, comparée aux politiques allemande ou néerlandaise de prix de références, la mesure adoptée en France est plutôt timorée : elle repose sur la constitution de groupes thérapeutiques très étroitement définis par la notion de « générique », alors que les deux autres pays regroupent des « équivalents thérapeutiques » qui ne sont pas nécessairement des équivalents chimiques. Logiquement, les prix de référence français couvrent donc un marché beaucoup plus réduit (moins de 5 % en volume, contre 50 % en Allemagne³¹). De plus, la formation des groupes soumis à TFR présuppose l'existence de génériques et ne peut donc concerner les produits nouveaux. L'Allemagne vient, elle, d'adopter, après plusieurs allers et retours, une réforme permettant d'intégrer des médicaments encore sous brevets à des groupes de prix de référence. Il est intéressant de noter, à ce niveau, que les notions d'équivalent chimique et d'équivalent thérapeutique relèvent de deux logiques différentes : alors que l'équivalent chimique relève de la politique industrielle classique, centrée sur les *inputs* et les procédés, la notion d'équivalent thérapeutique donne la priorité aux *outcomes* et à la dimension sanitaire, privilégiant implicitement la « vraie » innovation.

À côté du marché générique, se développe en Europe un commerce dit « parallèle », parce qu'il n'est pas organisé par l'industriel producteur,



mais par des redistributeurs. Lorsqu'il existe d'importantes différences de prix entre pays, il arrive, en effet, que les pays à médicaments « chers » incitent les pharmaciens à s'approvisionner dans les pays où les médicaments sont moins chers. En fait, une différence de prix de 15 % suffit à couvrir les coûts de transport et de re-conditionnement. Jusqu'à présent, la France bénéficiant de prix moins élevés que les autres États membres était peu concernée par les importations parallèles, et elle ne les a rendues possibles que depuis 2004, alors que d'autres pays les encouragent depuis longtemps (Royaume-Uni, Allemagne). La France fait encore partie des pays à risque « d'exportations parallèles », que les laboratoires tentent d'empêcher en imposant aux grossistes et aux officines des quotas d'approvisionnement. En 2003, 180 médicaments étaient concernés par ce contingentement, qui a parfois entraîné des ruptures d'approvisionnement dans les pharmacies d'officine françaises. Des contentieux sont en cours à ce sujet.

La régulation du marché du médicament à l'hôpital

L'hôpital représente 20 % du marché pharmaceutique français, soit 4 Md€ en 2003, et c'est le segment de loin le plus dynamique : + 11 % en 2003. En effet, les médicaments innovants et coûteux ne sont souvent disponibles qu'à l'hôpital, au moins dans un premier temps, soit parce que les autorités sanitaires les classent en « réserve hospitalière », soit parce que les firmes n'en demandent pas le remboursement en ville. La régulation du marché hospitalier est moins contraignante que celle du marché de ville pour les firmes : les prix sont libres à l'hôpital depuis 1987, et « l'agrément pour la vente en collectivités³² » des médicaments est une formalité plutôt légère, contrairement à l'admission au remboursement des médicaments en ville (cf. Encadré). Enfin, les procédures d'achat des médicaments à l'hôpital contribuent à l'augmentation des prix (recours à des appels d'offre pour des produits qui sont rarement mis en concurrence).

Cette très forte augmentation des dépenses pharmaceutiques à l'hôpital est en partie « exportée » vers le marché remboursable en ville par le biais de la « rétrocession », c'est-à-dire la délivrance, par la pharmacie d'un hôpital, de médicaments à des patients non hospitalisés. Cette possibilité permet aux médecins hospitaliers de prescrire à des patients ambulatoires des médicaments non disponibles en ville. Les dépenses de cette catégorie représentent 1,3 Md€ en 2003, soit le tiers du marché hospitalier ; elles ont doublé entre 2000 et 2003.

Cette augmentation serait due, au moins en partie, à des stratégies de laboratoires visant à contourner la régulation des prix applicable au marché de ville. Conscients de cet écueil, les pouvoirs publics ont annoncé dès 1992 la constitution d'une liste de médicaments

« rétrocédables », limitée aux produits nécessitant, pour des raisons de sécurité, une prescription hospitalière. La première version officielle de cette liste a été publiée en 2004. Mais au-delà de cet impressionnant délai entre l'intention et l'action, on peut s'interroger sur les raisons « sanitaires » invoquées pour créer cette catégorie, dans la mesure où des pays proches comme l'Allemagne ne la connaissent pas.

Enfin, depuis mars 2004, un accord entre l'industrie pharmaceutique et l'État introduit une dose de régulation pour les prix d'une partie des produits hospitaliers (médicaments rétrocedés et molécules onéreuses n'entrant pas dans la dotation globale hospitalière). Cet accord maintient le régime de liberté des prix, mais prévoit la publication par le laboratoire d'un prix maximum pour la vente à l'hôpital, ainsi que la déclaration des prix au CEPS.

Finalement, le système français de régulation des prix, qui passe pour très contraignant, comporte un certain nombre de faiblesses, dont l'industrie sait tirer parti. La régulation des prix n'empêche pas une augmentation soutenue des dépenses de médicaments, due essentiellement à l'arrivée de nouveaux médicaments plus onéreux (effet de structure).

L'encadrement de la dépense globale de médicament

18

Selon les termes de l'accord cadre signé en 1999 entre le CEPS et le syndicat représentant l'industrie, le système conventionnel doit permettre « d'assurer une meilleure compatibilité [de la croissance du marché pharmaceutique] avec l'ONDAM³³ ».

Depuis cette date, un taux objectif d'accroissement du chiffre d'affaires lié aux médicaments remboursables, est défini chaque année dans le cadre de la Loi de financement de la Sécurité sociale, au-delà duquel l'industrie pharmaceutique doit payer des « remises » à l'assurance maladie. Les entreprises n'ayant pas signé de convention avec le CEPS acquittent ces remises sous la forme d'une taxe calculée en fonction du montant du dépassement global, du chiffre d'affaires de chacune d'elles et de son accroissement.

Pour les entreprises ayant signé une convention, c'est-à-dire la quasi-totalité, les remises sont calculées de manière moins abrupte, en tenant compte des perspectives de croissance du marché par classe thérapeutique et du portefeuille de produits de l'entreprise. Ainsi par exemple, pour encourager et rémunérer l'innovation, le chiffre d'affaires réalisé sur des médicaments très innovants est « exonéré » de remises. Il en est de même pour les génériques parce qu'ils permettent à l'assurance maladie de réaliser des économies.

À ces remises, conditionnées au dépassement du taux de croissance objectif, s'ajoutent des remises par produit. Ces remises sont prévues,

le cas échéant, au moment de la négociation du prix : elles touchent des produits présentant un risque de mésusage (le prix est alors conditionné au respect des conditions d'utilisation prévues par l'AMM, par exemple en termes de posologie moyenne ou de volumes de ventes compatibles avec la population cible) ; des produits présentant un risque d'accroissement injustifié du coût (le coût de traitement journalier prévu lors de la fixation du prix ne doit pas être dépassé) ou encore les produits pour lesquels le CEPS souhaite obtenir un rabais au-delà d'un certain volume de ventes.

Ces remises conventionnelles ne permettent naturellement pas de limiter la croissance des ventes à l'objectif fixé en début d'année et ne constituent sans doute pas une réelle incitation à respecter cet objectif, puisque seulement une partie des « dépassements » donne lieu à reversement. De nombreux observateurs notent d'ailleurs le caractère arbitraire de la fixation de cet objectif. Entre 2000 et 2003, il a été fixé à 2 %, 3 %, 3 % et 4 %, alors que les taux de croissance observés des ventes de médicaments remboursables étaient de 8,9 %, 7,2 %, 4,2 % et 6,1 %. Sur cette période, les remises ont représenté chaque année entre 0,80 et 2 % (130 à 270 M€) du chiffre d'affaires des médicaments remboursables et ont donc réduit de cette somme les dépenses de l'assurance maladie.

FAVORISER UNE INDUSTRIE PERFORMANTE ET INNOVANTE

Le secteur pharmaceutique est caractérisé par des barrières à l'entrée élevées : les contraintes réglementaires sont fortes à toutes les étapes de la vie du médicament, les cycles de développement sont longs et aléatoires (environ 10 ans entre le dépôt du brevet et la commercialisation du produit), il existe une forte courbe d'apprentissage avant de se positionner sur une classe thérapeutique, les besoins en capitaux sont importants pour financer la R & D, les outils de production et le marketing. Le secteur a connu d'importants mouvements de concentration depuis les années 1970, qui se poursuivent : les dix premiers groupes détiennent 46 % du marché en 2002 contre 26 % en 1970 (*Les Échos*, 2003, p 42-43).

La France comptait jusqu'à présent parmi les pays les plus performants en termes de production de médicaments : elle est encore au premier rang européen en termes de production et se situe au cinquième rang pour les exportations (l'industrie exporte près de la moitié de sa production)³⁴. L'industrie pharmaceutique est un secteur créateur d'emplois et compte 98 000 salariés en 2002. Cependant, plusieurs rapports, publiés entre 2000 et 2004 (Gambardella et *al.*, 2000 ; Masson, 2004 ;

Marmot, 2004) et (Martinez et *al.*, 2004) considèrent qu'elle est actuellement en perte de vitesse par rapport à d'autres pays. Le rapport de Martinez et *al.*, commandité par le LEEM, estime que la France est menacée à la fois par l'apparition de concurrents plus compétitifs en termes de coûts de production et par des concurrents plus compétitifs en termes d'innovation.

Sur les terrains des coûts de production, les auteurs notent que dans l'Union européenne élargie, certains pays ont des coûts de main-d'œuvre très inférieurs à la France (jusqu'à 7 fois pour la Hongrie et la Tchéquie) et que le taux d'imposition sur les sociétés est en France supérieur à la moyenne européenne³⁵ (données OCDE, citées par Martinez et *al.*). Ces éléments, qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques au secteur pharmaceutique, font craindre des délocalisations de la production.

La problématique de la recherche et de l'innovation est abordée par les trois rapports précités, qui considèrent que dans cette branche, la perte de compétitivité est déjà observable. L'industrie européenne dans son ensemble semble d'ailleurs en perte de vitesse par rapport aux États-Unis : sur les 391 nouvelles molécules découvertes entre 1975 et 1981, 55 % étaient originaires d'Europe et 27 % des États-Unis, alors que sur les 372 découvertes entre 1996 et 2002, 44 % viennent d'Europe et 39 % des États-Unis (Barral, 2004). Par ailleurs, au sein de l'Europe, il semble que la situation de la France soit un peu moins favorable que celle de ses concurrents classiques. Seulement 11 des 345 produits découverts entre 1975 et 2002 et mondialisés³⁶ sont originaires de France, contre 40 pour la Grande-Bretagne, 38 pour l'Allemagne et 33 pour la Suisse (Barral, p. 26). Sur une période plus récente, les dépenses de R & D des entreprises en France n'ont pas suivi la tendance mondiale puisqu'elles ont progressé de 20 % entre 1995 et 2001, tandis que les dépenses mondiales progressaient de 80 %. Ceci aboutit aujourd'hui à une position plutôt faible, notamment par rapport au Royaume-Uni et à la Suède, aussi bien en valeur absolue qu'en ratio : les dépenses intérieures de R & D des entreprises représentent 13 % des ventes pour la France contre 34 % au Royaume-Uni et 43 % en Suède (Masson, 2004).

Masson (2004) dégage plusieurs explications à ce phénomène : l'instabilité de la régulation des prix (et des remises), qui rendrait la France peu attractive pour les investisseurs étrangers ; l'absence de politiques publiques réellement attractives pour la recherche³⁷ et enfin, un manque de compétitivité pour la réalisation d'essais cliniques (les difficultés de recrutement des patients et des médecins, les lourdeurs administratives et l'insuffisante connaissance de l'anglais des investigateurs venant nuire à la compétitivité des coûts de réalisation³⁸). En outre, les délais d'accès au marché sont considérés comme des freins à l'investissement étranger.

Les investissements publics dans la recherche sur la santé et les sciences de la vie sont également mentionnés comme facteur d'attractivité. Il n'est cependant pas facile d'évaluer la place et le rôle de ces investissements dans l'ensemble de la recherche, et il reste à déterminer à quelles conditions ils créent des incitations plutôt qu'un effet d'éviction pour la recherche privée. L'importance des investissements publics des États-Unis dans le domaine de la santé est souvent mise en exergue, mais le rapprochement de ces budgets avec ceux que consacre la France à la recherche en santé et en sciences de la vie (OECD, 2003) ne semble pas montrer de différence inexplicable entre les deux pays (0,25 % du PIB pour les États-Unis et 0,20 % pour la France). Bartoli (Bartoli, 2001) note en revanche que les collaborations entre recherche fondamentale, souvent publique, et recherche industrielle sont plus difficiles en France qu'aux États-Unis ou au Royaume-Uni.

À côté des problèmes touchant l'ensemble des industriels opérant en France (français et étrangers), les laboratoires de nationalité française accusent des faiblesses spécifiques en termes de capacités d'innovation (Moreau et al., 2002). Certains analystes rendent l'histoire de la régulation française du médicament responsable de ces faiblesses (Trumbull, 2000), (Bartoli, 2002). Selon Trumbull, la régulation de la sécurité et de la qualité aurait été, en France et avant le début des années 1990, capturée par l'industrie, qui aurait imposé des normes moins exigeantes qu'aux États-Unis, par exemple. La régulation des prix bloquant la hausse des prix des produits déjà commercialisés aurait, en outre, conduit l'industrie à mettre sur le marché des produits légèrement modifiés (innovations galéniques) pour obtenir de meilleurs prix. La régulation aurait donc, à la fois par son laxisme et par sa rigidité, produit des incitations négatives pour l'orientation des dépenses de R&D vers des produits réellement innovants. Ceci dit, la mise sur le marché de produits réellement innovants est relativement rare, et pas seulement pour les laboratoires français : d'après les avis de la Commission de transparence, les trois-quarts des médicaments admis au remboursement en France en 2002 n'apportaient aucune amélioration thérapeutique par rapport à l'existant et une étude menée par la *Food and Drug Administration* a estimé que seuls 15 % des nouveaux médicaments des 10 dernières années marquaient un « progrès médical important ».

La question des moyens à mettre en œuvre pour retrouver une industrie performante et innovante est donc d'actualité, et l'expatriation de la recherche (moyens humains et financiers) de l'Europe vers les États-Unis est une préoccupation qui dépasse le secteur pharmaceutique. Dans ce domaine pourtant, il sera sans doute difficile de lutter contre un pays qui, au-delà d'une politique très favorable à l'industrie,

représente à lui seul 49 % de la demande mondiale de médicaments (EFPIA, 2004).

La régulation française poursuit simultanément plusieurs objectifs, avec des instruments qui entrent parfois en contradiction. La perte de vitesse préoccupante de la R & D pharmaceutique en France ne sera pas résolue au moyen de la politique tarifaire, mais plutôt par des mesures générales visant à rehausser l'attractivité du territoire national en matière de recherche. Par ailleurs, la recomposition du panier de médicaments remboursables se trouve freinée par des considérations industrielles. En fin de compte, même s'il s'est considérablement renforcé depuis une dizaine d'années, le pouvoir régulateur demeure encore trop faible en France face à l'industrie, notamment en ce qui concerne l'évaluation des médicaments et l'information des prescripteurs et des patients.

NOTES

1. La Directive de 1989 dite de « transparence » a imposé aux pays membres d'établir une liste de critères objectifs et vérifiables pour les décisions d'admission au remboursement et a imposé des délais de mise sur le marché.
2. LEEM : les entreprises du médicament
3. Voir à ce sujet (Lecomte et Paris, 1994), les rapports de l'Observatoire national de la prescription et de la consommation de médicament (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/indrap.htm>), qui contiennent des comparaisons internationales, ainsi que les études réalisées plus récemment sur les statines (Walley *et al.*, 2004) et les antibiotiques (Mölstad *et al.*, 2002).
4. Dénommée EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) jusqu'en septembre 2004.
5. Cette commission est composée d'experts indépendants. La loi sur l'assurance maladie du 13 août 2004, prévoit la création d'une Haute autorité de santé, sorte de Commission de la transparence, élargie à l'ensemble des produits, actes et prestations.
6. C'est le cas de la majorité des médicaments examinés en 2002 par la Commission de la transparence : 87 % ont un SMR important et 71 % ont une ASMR nulle.
7. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché ont été rendues progressivement plus contraignantes aux États-Unis à partir du *Kefauver-Harris Act* de 1962, qui fait suite au drame de la thalidomide. La thalidomide fut mise sur le marché en 1957. Elle fut vite prescrite aux femmes enceintes, afin de combattre les symptômes associés à la nausée du matin. Il apparut que ce médicament, ingéré dans le premier trimestre de la grossesse, empêchait le fœtus de se développer correctement. Des milliers d'enfants naquirent avec des malformations congénitales.
8. Produits pour lesquels l'AMM stipule « utilisé traditionnellement dans », plutôt que « indiqué dans le traitement de ».
9. Rapport annuel 2002 de l'AFSSAPS.

10. Si l'on ne compte que les médecins libéraux, principale cible du marketing
11. La revue *Prescrire* est la seule revue informant sur les médicaments qui est financièrement indépendante des laboratoires pharmaceutiques.
12. Revue *Prescrire*, septembre 2004, page 583.
13. L'expérience a été tentée aux États-Unis. La publicité auprès du consommateur (« DTC », *direct to consumer*) a été autorisée en 1994 et atteint 3,5 Md\$ de dépenses en 2003. Une forte augmentation de la consommation a été observée sur cette période, et quelques études américaines montrent la sensibilité de la demande de médicament aux messages publicitaires. Il est plus délicat de mettre en rapport les bénéfices (l'accès du patient à une information) et les coûts (les risques de perception faussée par les techniques publicitaires). On peut noter tout de même qu'en général, les associations parlant au nom des consommateurs militent en général contre la publicité grand public.
14. Site Internet de l'Afssaps : agmed.sante.gouv.fr
15. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
16. Cf. le schéma du circuit du médicament en annexe.
17. Source : Comptes de la santé, DREES, 2004.
18. D'une manière générale, les risques de iatrogénie (événements indésirables consécutifs à la prise de médicaments) augmentent « mathématiquement » avec le niveau de consommation de médicaments, par la multiplication des risques d'interactions. Dans le cas particulier des antibiotiques, nettement plus consommés en France que dans les autres pays, une forte consommation, *a fortiori* si elle est orientée vers les nouveaux produits, induit une augmentation des résistances aux antibiotiques, qui compromet les chances de succès des traitements ultérieurs.
19. L'efficacité peut être mesurée par un ensemble d'indicateurs mesurant par exemple les années de vie gagnées grâce au traitement, les gains en qualité de vie appréciés par le patient... Il existe également un indicateur composite : le QALY (*Quality Adjusted Life Years*). Il est calculé en pondérant les années de vie gagnées par leur qualité : une année de vie « malade » ou avec une incapacité fonctionnelle vaut moins qu'une année de vie en parfaite santé. Cet indicateur synthétique permet de comparer entre elles deux alternatives thérapeutiques qui ne traitent pas la même pathologie.
20. Aux États-Unis, en dehors de conditions d'achats définies pour les programmes Medicaid, les prix sont totalement libres.
21. Hors médicaments à l'hôpital, dont les prix sont libres.
22. Article 4 de l'accord cadre signé le 13 juin 2003.
23. L'extrême différenciation des produits (les dosages et les formes galéniques peuvent différer d'un pays à l'autre) fait que seuls 7 % des médicaments commercialisés en Europe sont disponibles dans l'ensemble des pays. Source : Working group on Pharmaceutical Price Indicators, 2004.
24. Source : Pharmaceutical benefits scheme.
25. On oppose souvent « industrie innovante » à « industrie générique ». En réalité, le paysage n'est pas aussi dichotomique et de grands laboratoires réalisant des investissements importants en R&D possèdent également des filiales produisant des génériques.
26. En réalité, la définition retenue, après d'âpres discussions, reste suffisamment contraignante pour que cette réforme ne produise par les effets escomptés.
27. Mopral® a été plusieurs années le médicament le plus remboursé par l'assurance maladie.
28. Il s'agit de la formulation MUPS (*multiple unit pellet system*), qui modifie le mode de libération du principe actif.
29. C'est-à-dire prescrire une molécule plutôt qu'un nom de produit (oméprazole plutôt que Mopral®, paracétamol plutôt que Doliprane®). La prescription en DCI est une habitude dans d'autres pays, elle reste exceptionnelle en France malgré l'accord de 2002.
30. Un tarif de remboursement est défini pour un groupe de médicament (un princeps et ses génériques). Quel que soit le prix d'achat du médicament, l'assurance maladie ne rembourse, en fonction du taux de prise en charge, qu'à hauteur de ce tarif forfaitaire. Ce principe, appliqué en Allemagne dès 1989 sur certains produits, est utilisé dans de nombreux pays, sous l'appellation de « prix de référence ».
31. 50 % du marché allemand en volume est concerné par les prix de référence (VFA, 2003).

32. Hôpitaux ou autres établissements de soins.
33. ONDAM = Objectif national des dépenses d'assurance maladie. Extrait de l'accord sectoriel de 1999.
34. Données chiffrées publiées par le LEEM.
35. Ici Europe des 15.
36. C'est-à-dire commercialisés sur les 7 plus grands marchés pharmaceutiques mondiaux.
37. Malgré le système de crédit d'impôt recherche, dont l'industrie pharmaceutique est le premier secteur bénéficiaire (Bartoli, 2001).
38. La compétitivité de la France fait l'unanimité même si les chiffres présentés sont totalement différents dans deux rapports (Cf. Masson, 2004, p. 13 et Martinez et al., 2004, p 146).

BIBLIOGRAPHIE

- ALBENESE V., (2003), « Mise en place du TFR : 70 % des princeps baissent leurs prix », *Pharmaceutiques*, n° 110, pp. 15.
- BARRAL P.-E., (2004), *28 ans de résultats de la recherche pharmaceutique dans le monde (1975-2002)*, Barral, Paris.
- BARTOLI F., (2001), « Système national d'innovation : caractéristiques et perspectives pour la santé en France », *Éducation et Formation* n° 59, pp. 99-112.
- BARTOLI F., (2002), *Les indicateurs qualitatifs d'innovation en santé comme mesure de la productivité de la recherche : la cas de l'industrie pharmaceutique en France*, Direction de la Prévision M. d. l. e. d. F. (éditeur).
- CNAMTS, (2003), *Principes d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002*, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) (éd.), Cnamts, Paris.
- DANZON P. M., (1997), « Price Discrimination for Pharmaceuticals: Welfare Effects in the US and the EU », *International Journal of the Economics of Business*. November 1997, vol 4: 301-211.
- DANZON P. M., (1999), *The Pharmaceutical Industry*, The Wharton School, University of Pennsylvania (éditeur) 5880.
- DANZON P. M., (2001), *Differential pricing for Pharmaceuticals: Reconciling Access, R&D and Patents*, The Wharton School, University of Pennsylvania (éditeur).
- DICKSON M., HURST J., JACOBZONE S., (2003), *Survey of Pharmacoeconomic Assessment Activity in Eleven Countries*, OECD (éditeur), OECD Health Working papers, n° (2003)4, OECD, Paris.
- GAMBARDELLA A., ORSINIGO L., PAMMOLI F., (2000), *Global competitiveness in pharmaceuticals: A European perspective*, European Commission.
- GRANDFILS N., PARIS V., SERMET C., (2004), Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ?, IRDES (éditeur), Questions d'Économie de la santé, n° , IRDES.
- LANCRY P.-J., (2000), *Médicaments : approche économique et institutionnelle*, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) (éditeur), Paris.
- LECOMTE T., PARIS V., (1994), *Consommation de pharmacie en Europe en 1992 : Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni*, Credes (éditeur), Paris.
- LES ÉCHOS, (2003), *Le secteur pharmaceutique mondial*, Les Échos études, Collection Panorama stratégique des grands secteurs Édition 2003., n° , *Les Échos*.
- LILLIU H., (2004), « Un système original de partage du risque pour financer les traitements de la sclérose en plaques en Grande-Bretagne », *La Lettre du Collège des économistes de la santé*, vol 14, n° 3, pp. 2-4.



LA RÉGULATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

- MARMOT J., (2004), *Rapport sur l'attractivité de la France pour les industries des biens de santé*, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, Paris.
- MARTINEZ M., DUCHASSAING S., GUEDE B., GUERIN J.-L., (2004), *Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française*, Rexocode (Centre de recherches pour l'expansion de l'économie et le développement des entreprises), Paris.
- MASSON A., (2004), *PharmaFrance 2004, S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante*, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, Conseil général des Mines.
- MOLSTAD S., STALSBY LUNDBORG C., KARLSSO N. A.-K., CARLSON O., (2002), *Antibiotic Prescription Rates Vary Markedly Between 13 European Countries*, *Scand J Infect Dis*, vol 34, pp. 366-371.
- MOREAU A., REMONT S., WEINMANN N., (2002), *L'industrie pharmaceutique en mutation*. Les études de La documentation française : Économie, La Documentation française.
- MOSSIALOS E., WALLEY T., MRAZEK M., (2004), *Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview*, In: *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, Open University Press, European Observatory on Health Systems and Policies Series; Open University Press, Berkshire, pp. 1-37.
- NAUDIN F., SERMET C., (2004), *La prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant en 2001*, Questions d'économie de la santé, n° 82, IRDES.
- OECD, (2003), *The Science, Technology and Industry (STI) Scoreboard 2003*, <http://www.oecd.org/document>.
- REHNBERG C., (2002), *A Swedish case study on the impact of the single european market on the pharmaceutical market*, Ireland R. S.
- SAILLY J. C., DEBOURGE C., DERVAUX B., (2002), « Les critères à prendre en compte dans l'instruction d'un dossier de remboursement de médicaments », *Journal d'Économie Médicale*, vol 20, n° 6, pp. 317-332.
- SCHERER F. M., (2000), *The pharmaceutical industry*, In: *Handbook of Health Economics*, Elsevier Science B.V., pp. 1295-1336.
- SCHWABE U., PAFFRATH D., (2004), *Arzneimittelverordnungsreport 2003*, Springer.
- SCHWEITZER S., (1997), *Pharmaceutical economics and policy*, Oxford University Press (éditeur).
- TRUMBULL G. J., (2000), *Institutions and industrial performance: the pharmaceutical sector in France, Germany, Britain and the U.S.*, Industrial Performance Center, MIT, Cambridge, MA, MIT IPC Working paper 00-0002 (éditeur).
- VFA, (2003), *Die Arzneimittel-industrie in Deutschland*, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Berlin.
- WALLEY T., FOLINO-GALLO P., SCHWABE U., VAN GANSE E., (2004), *Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative database*, *BMJ*, vol 328, pp. 385-386.
- WORKING GROUP ON PHARMACEUTICAL PRICE INDICATORS, (2004), *EURO-MED-STAT: Le library of European Union Pharmaceuticals Indicators: Price indicators*, www.euromedstat.cnr.it/indicators.

