

LIBRES COURS
POLITIQUE

Réguler l'accès aux médicaments

Cyril Benoît

Préface de Patrick Hassenteufel

PUG

Cyril Benoît

Réguler l'accès aux médicaments

Préface de Patrick Hassenteufel

PUG

Introduction

Il est difficile de trouver une société où le prix des médicaments ne fait pas problème. Qu'on le juge trop élevé, et on l'accusera de menacer la satisfaction des besoins de la population malade. Qu'on le juge trop bas, et on lui reprochera de mettre en péril l'innovation industrielle et, par là même, la découverte de traitements futurs. Bien qu'elle semble faire l'objet d'une plus forte médiatisation sur la période récente, cette ambivalence est loin d'être nouvelle. Il n'y aurait d'ailleurs rien d'excessif à dire qu'assigner une valeur marchande à un produit qui touche à ce point à la vie humaine a toujours été problématique d'une manière ou d'une autre, et que les réponses apportées ont divergé au cours du temps. Aujourd'hui, on aurait pourtant tort d'en rester là.

Experts, journalistes, patients et politiciens sont nombreux, depuis quelques années, à expliquer que les paramètres auraient changé¹. Non pas que le médicament soit devenu autre chose qu'une substance ou qu'une composition possédant des propriétés curatives pouvant, selon les usages, apporter plus ou moins de bienfaits que de méfaits. Ce qui serait nouveau, nous dit-on, se situe du côté de la cible et, par extension, des conditions de production de cette marchandise.

Cette formulation mérite éclaircissement. Depuis l'après-guerre, le médicament a été développé, produit et commercialisé par l'industrie pharmaceutique à un prix relativement modéré. Les firmes n'ignoraient pas la recherche

1. Voir, par exemple : Benz S., 2017, « Pourquoi les nouveaux médicaments sont si chers », *L'Express*, 20 avril ; Hecketsweiler C., 2014, « Hépatite C : l'offensive du gouvernement contre le laboratoire Gilead », *Le Monde*, 30 sept. ; Verdo Y., 2014, « Le Sovaldi, révélateur de la mutation des laboratoires », *Les Échos*, 21 nov. ; Khazan O., 2015, « The True Cost of an Expensive Medication », *The Atlantic*, 25 sept. Voir également : Barbier G. et Daudigny Y., 2016, *Le Médicament : à quel prix?*, rapport d'information fait au nom de la commission des Affaires sociales, Paris, Sénat ; House of Parliaments, 2010, « Drug Pricing », postnote n° 364, octobre. Pour une vue d'ensemble, voir Barker, 2010.

du profit, mais deux facteurs contribuaient à tempérer leurs prétentions. D'un côté, la grande majorité de ces médicaments traitait des pathologies « de masse », comme le cholestérol ou l'hypertension – ce qui suffisait à assurer de confortables revenus au producteur (Bergouignan *et al.*, 2014). D'un autre côté, les médicaments étaient protégés de la concurrence par différents mécanismes de brevetage qui leur garantissaient une certaine sécurité. Nous serions entrés aujourd'hui dans une ère nouvelle. De plus en plus de médicaments sont en effet commercialisés à des prix très élevés. Les traitements anticancéreux, entre autres, ont ainsi vu leur prix de lancement aux États-Unis multiplié par quatre en moins de vingt ans, pour dépasser aujourd'hui les 200 000 dollars par an et par patient². Début 2014, en France, la firme américaine Gilead Science a cherché à commercialiser un nouveau traitement contre l'hépatite C à un prix dépassant les 40 000 euros par an et par patient.

On pourrait ainsi continuer à égrener les exemples si on ne nous disait pas que le changement était peut-être plus profond encore : en effet, ce ne sont pas seulement les prétentions des industriels qui auraient évolué, mais le profil même de leurs produits (Montalban, 2007a ; Gagnon, 2015). Nombre de ces nouveaux médicaments très coûteux s'adressent en effet à des populations de patients restreintes, contrairement aux larges cibles privilégiées durant la période précédente. Loin de s'être assouplis, les mécanismes de brevetage se sont généralisés et font désormais l'objet d'un encadrement international. Médicaments « *blockbusters* » au prix assez bas contre médicaments « de niche » au prix exorbitant ; protection de « l'innovation » désormais sanctuarisée, possiblement génératrice de rentes : voilà ce qui fait dire à beaucoup que le problème du prix des médicaments doit être envisagé différemment, rendant caduques certaines pratiques ou représentations héritées du passé.

En Europe, le problème se manifeste avec une singulière acuité. Le prix des médicaments est en effet largement enchâssé dans des systèmes de santé ayant à la fois vocation à socialiser tout ou partie des dépenses pharmaceutiques et à garantir à la population un accès équitable et aussi large que possible à ces produits. De tels principes font d'emblée du prix des médicaments un problème républicain au sens premier du terme. Dans ce domaine, tout relève ainsi (indirectement ou directement) de la « chose publique » et de l'action politique. Les dépenses pharmaceutiques élevées mettent en péril un système financé de manière collective ; l'industriel, au demeurant pourvoyeur

2. OCDE, 2017, *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability*, Paris, Éditions OCDE.

d'emplois qualifiés et contributeur en recherche, peut renoncer à vendre si le prix est trop bas ou parce qu'il juge la demande insolvable. Refuser de financer un médicament très coûteux au motif qu'il ne concernerait qu'un faible nombre de patients, c'est contraire au principe de solidarité.

Soutenabilité des systèmes de santé, accès aux soins et juste rémunération de l'industrie : l'équilibre précaire entre ces différents enjeux publics se trouve aujourd'hui déstabilisé par la nouvelle donne qui prévaut sur le marché pharmaceutique, entre prix élevés, produits ciblés et concurrence limitée par un système de brevets devenu global. On peut dès lors s'interroger : les acteurs qui gouvernent les systèmes de santé en Europe sont-ils restés passifs face à cette situation, comme tendraient à le suggérer les données les plus récentes sur la hausse constante des prix des médicaments ? Les dirigeants ont-ils au contraire échoué en dépit de leurs tentatives ? Ou auraient-ils pris, délibérément ou non, le parti de l'industrie pharmaceutique ? Quelles ont été, en un mot, les réponses politiques et réglementaires apportées à ces transformations ?

Le présent ouvrage apporte des réponses à ces questions en analysant trois transformations principales. La première est celle de la production et de la commercialisation des médicaments. La deuxième est celle de l'évolution concomitante des acteurs et des structures de la régulation du marché pharmaceutique. La troisième est celle des débats et des controverses sur la légitimité et sur la portée de cette régulation.

À partir d'observations étayées, l'ouvrage montre que sur ces trois plans, les changements ont été nombreux. Ils sont polarisés par le développement de la régulation de l'*accès au marché* des médicaments, c'est-à-dire aux prescripteurs et aux patients. Dans la plupart des pays d'Europe, de nouveaux acteurs (économistes, hauts fonctionnaires, statisticiens, représentants des patients) ont été impliqués dans des organismes aux formats divers (agences ou comités interministériels, situés à plus ou moins grande distance du pouvoir politique). Le prix du médicament comme problème, ou plus exactement comme somme de problèmes publics, a ainsi fait l'objet d'une attention et d'une prise en charge renouvelées.

Les techniques mobilisées par ces acteurs, les organisations au sein desquelles ils évoluent et le périmètre de leurs missions diffèrent d'un pays à l'autre. Mais pour variables qu'elles soient, les fonctions qu'ils remplissent sont relativement convergentes. La tâche de ces régulateurs va ainsi consister à refléter, sur la base de protocoles plus ou moins standardisés, un nombre croissant de valeurs sociales dans les opérations de fixation de prix et de décision de prise

en charge des médicaments. Cette logique ne va pas de soi. Elle marque une rupture assez franche avec celle, plus restreinte, de l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit sur un plan strictement thérapeutique qui prévalait antérieurement. Depuis le milieu du xx^e siècle, un industriel doit en effet apporter la preuve que son produit est sûr et efficace pour que celui-ci soit autorisé dans un pays (Marks, 2000a). En Europe, mais aussi dans de nombreuses autres régions du monde, cette évaluation est de moins en moins le fondement premier de la valeur marchande qui va être attribuée à un médicament. La régulation de l'accès au marché présente la particularité de mettre en regard les propriétés thérapeutiques d'un produit avec un vaste ensemble de considérants – allant du coût du médicament à son « impact sociétal », en passant par ses effets sur les parcours de soins des individus.

C'est à ce niveau que se recompose la mise en équivalence de la « valeur santé » et de la « valeur marchande » des médicaments (Nouguez, 2016), et de nouveaux acteurs sont en première ligne pour concilier enjeux de santé publique, financiers et industriels dans le contexte des lourdes transformations du marché pharmaceutique.

Dans les pages suivantes, nous désignerons par « régulation de la valeur sociale des médicaments » cette opération de mise en équivalence. Il s'agit de l'autre nom donné à la « régulation de l'accès au marché », deux terminologies utilisées ici comme des synonymes. L'une ou l'autre caractérise le nouveau système d'acteurs et d'organisations chargés d'évaluer et de valoriser les médicaments³ en recourant à d'autres critères que leurs seules propriétés thérapeutiques (voir également Nouguez et Benoît, 2017).

Ce changement réglementaire pourrait paraître indépendant des évolutions parallèles de l'industrie pharmaceutique. Il est en réalité une tentative pour y répondre, non mécanique et non univoque. En ajoutant de nouveaux critères pour apprécier la valeur des médicaments, les promoteurs de ces dispositifs entendent mieux justifier les arbitrages budgétaires qu'imposerait la mutation du modèle économique de l'industrie, dans un contexte où les dépenses de santé constituent un problème public de premier plan. Ces critères seraient censés refléter les préférences de la collectivité pour ces produits ou, comme on va le voir, pour certains médicaments plutôt que d'autres. On assiste donc à l'extension de la régulation du marché, qui se voit ainsi dotée de nouveaux instruments pour prendre en compte un spectre plus large de conception de l'objet régulé.

3. En d'autres termes, de procéder à la *valuation* des médicaments, voir Vatin, 2009.

La présente recherche retrace les origines et les implications de cette évolution, à la fois industrielle et réglementaire. La perspective adoptée est historique et comparative : ces mutations sont examinées sur une période de trente ans, dans différents pays européens.

Pour l'essentiel, notre étude répond à un double objectif. Elle cherche en premier lieu à identifier les raisons qui ont motivé les développements contrastés de la régulation du médicament d'un pays à l'autre, alors qu'ils étaient tous confrontés à des problèmes relativement analogues. Notre second objectif concerne les implications de cette régulation sur l'organisation du secteur pharmaceutique. Que signifie, en pratique, intégrer une pluralité de valeurs sociales à la régulation de certains produits, ici des médicaments ? Cette ouverture parvient-elle à changer le marché en gouvernant mieux les « conduites » (Dubuisson-Quellier, 2016) des industriels ? Ou n'est-elle qu'un signal faible envoyé à l'industrie pharmaceutique ? Les intérêts privés sont-ils finalement – et peut-être paradoxalement – les vainqueurs de l'extension de la régulation ?

Cet ouvrage montre que son développement a effectivement débouché sur une profonde recomposition de la représentation de la valeur des médicaments. Un élargissement conséquent de ce qui serait censé constituer leur intérêt du point de vue de la collectivité a bel et bien eu lieu. La hausse sans précédent des prétentions de prix des industriels est effectivement, et au moins pour partie, à l'origine de cette évolution. Mais dans le même temps, on constate que les régulateurs, d'un pays à l'autre, ne sont pas véritablement parvenus à enrayer les conséquences les plus lourdes des transformations de l'industrie pharmaceutique. Cette situation se double de contestations récurrentes dont la régulation va faire l'objet dans les débats publics. C'est précisément ce dont témoigne la médiatisation récente du problème du prix des médicaments, évoquée plus haut, qui associe le plus souvent cette pratique à une faille, voire à une absence de régulation – alors même que précisément, de nombreuses évolutions réglementaires ont eu lieu depuis les années 1980.

Comment expliquer ce décalage ? En mobilisant les outils de la science politique – et plus particulièrement de l'économie politique –, nous avançons une thèse dont les implications, si elles nous semblent particulièrement visibles ici, sont loin de se réduire au seul cas du médicament.

Pour bien la comprendre, il convient d'évoquer grossièrement ce que l'on entend par régulation, avant d'en préciser les contours tout au long de cette étude. De façon élémentaire, nous l'envisageons comme une série

d'opérations par lesquelles un acteur public – le régulateur – cherche à résoudre des problèmes publics en intervenant de manière contraignante sur l'activité d'un ensemble d'acteurs privés (Lowi, 1972; voir, par exemple, Benoît, 2018a). De ce point de vue, et on l'aura compris, la régulation se développe ici en greffant un nombre croissant de dimensions à la définition de la valeur marchande des médicaments. Au début de la période étudiée, les indicateurs utilisés sont principalement budgétaires. Il s'agit le plus souvent de déterminer si la « valeur ajoutée » d'un médicament vaut effectivement son prix. Mais au fur et à mesure que la régulation se développe, elle se complexifie en intégrant un nombre croissant de nouveaux critères. La définition de la valeur des médicaments s'en trouve considérablement étendue. Ces adjonctions graduelles sont pour l'essentiel le fruit des critiques dont les décisions des régulateurs sont l'objet – de la part des industriels, d'associations de patients ou d'acteurs publics et politiques.

Une telle évolution a une conséquence décisive : sur le temps long, il devient de plus en plus difficile d'articuler entre eux les nombreux paramètres entrant dans l'évaluation et la valorisation des médicaments. Cette situation offre du même coup aux industriels un plus grand nombre de prises pour justifier le prix élevé demandé pour leurs produits. Peu à peu, la problématique de la valeur sociale des médicaments est intégrée à leurs stratégies ; si elle contribue à modifier leurs comportements et leurs propres représentations du médicament, elle ne leur est pas nécessairement défavorable. Là, ils affirment ainsi qu'un médicament vaut son prix parce que le produit accélère le retour de salariés en âge de travailler dans l'emploi ; ici, qu'il intervient dans une aire thérapeutique à laquelle « la société » attache une immense importance, comme le cancer ; ailleurs, qu'il représente une avancée scientifique majeure dans un domaine où les innovations sont rares ; et ainsi de suite.

Cette présentation synthétique de l'argument qui sera plus longuement développé dans l'ouvrage pourrait laisser croire à un échec manifeste de la régulation. Ce n'est pourtant pas la thèse qui est défendue ici.

À un niveau plus théorique, le point le plus important que nous souhaitons souligner est que ce n'est pas nécessairement parce qu'ils sont multipliés que les critères d'appréciation des médicaments deviennent peu, pas ou moins efficaces. Le travail et l'intégrité de la très grande majorité des régulateurs ne sont pas non plus en cause. Moins qu'un échec, ce que nous décrivons est plutôt une difficulté chronique à *légitimer* la régulation et les arbitrages qu'elle implique. Ce qui fait défaut ici, c'est un recours aux critères d'appréciation des médicaments sur la base d'une « hiérarchisation des valeurs sociales » explicite et collectivement acceptée (Smith, 2016 ;

voir également Sniderman *et al.*, 1996). Financer un médicament plutôt qu'un autre, prendre le risque que certains patients n'aient pas accès à des thérapies pour contraindre un industriel à en baisser le prix, favoriser des enjeux de santé publique en particulier, sont des choix politiques qui, s'ils peuvent être informés par l'expertise appropriée, ne sauraient être ultimement fondés sur des critères techniques.

C'est pourtant la voie qui a été suivie dans le domaine étudié, à l'image de ce que l'on observe dans d'autres domaines de l'action publique contemporaine (Hay, 2007). Les critères de la régulation de la valeur des médicaments, d'un pays à l'autre, présentent une même propriété : ils cherchent à apporter une réponse technique à des enjeux proprement politiques. Lorsque ces critères sont contestés par des intérêts coalisés, d'autres sont parfois ajoutés sans qu'à aucun moment un débat plus large ne soit véritablement envisagé pour établir la valeur que la société dans son ensemble accorde au médicament – et les lourds enjeux sanitaires, politiques et économiques qui en découlent.

Cet argument est introduit, précisé et développé dans quatre chapitres, chacun offrant un éventail de comparaisons dans le temps et dans l'espace.

Le chapitre 1 revient en détail sur la transformation du modèle économique de l'industrie pharmaceutique, dont il expose les grandes propriétés – soit le passage à la production de médicaments à la fois plus ciblés, plus coûteux et dont l'efficacité n'est pas toujours avérée. Nous présentons dans un second temps, sur un mode essentiellement descriptif, les schémas de régulation de l'accès au marché des médicaments dans différents pays européens. Il apparaît ainsi que cette régulation, bien qu'organisée de façon différente d'un cas à l'autre, se focalise sur la fixation du prix et/ou des conditions de prise en charge ou de remboursement des médicaments. C'est à ce niveau-là que se situent les principales recompositions étudiées dans l'ouvrage. Une typologie est ensuite élaborée, pour identifier plus précisément des similitudes et des différences nationales. Ces architectures nationales peuvent ainsi être distinguées selon trois grandes variables : le degré « d'indépendance » politique (entités plus ou moins soumises aux pouvoirs législatif et/ou exécutif) ; le degré de « technicité » des instruments utilisés (entités ayant plus ou moins recours à des protocoles standardisés, le plus souvent issus de la science économique) ; et le degré « d'ouverture » des régulateurs (entités plus ou moins ouvertes à des représentants des professionnels de santé, des patients et/ou des consommateurs). La combinaison de ces variables permet de distinguer plusieurs configurations réglementaires, qui prennent durablement en charge le problème de la valeur des médicaments. Certaines accordent un poids important à la négociation avec l'industriel, tout en n'impliquant

qu'un nombre réduit de parties prenantes. D'autres peuvent se présenter comme plus ouvertes dans le sens où elles font intervenir un plus grand nombre d'acteurs à la prise de décision. Mais elles peuvent aussi chercher, dans le même temps, à produire des avis plus rigides et contraignants, parfois suivis de controverses publiques.

Dans les chapitres 2 et 3, nous revenons en détail sur la trajectoire de réformes de la France et de l'Angleterre depuis une trentaine d'années. Ces deux pays présentent l'intérêt d'avoir emprunté dans ce domaine des chemins contrastés. Le but de ces chapitres est d'identifier les causes de l'adoption de modèles nationaux différents. Les interactions de quatre groupes d'acteurs apparaissent comme ayant eu un rôle structurant à cet égard : les communautés savantes, porteuses de nouvelles méthodes et approches de l'évaluation des médicaments ; les acteurs issus de la haute administration ; les acteurs politiques ; et, enfin, les industriels du médicament et leurs représentants. Si les rapports de force entre chacun de ces groupes contribuent à orienter et à conditionner le succès de leurs mobilisations, nous montrons également que l'ordonnancement des réformes joue aussi un rôle central dans le rythme du changement. Alors qu'en France, la fixation du prix des médicaments est confiée dès le début des années 1990 à des hauts fonctionnaires, en Angleterre, des économistes de la santé et des statisticiens obtiennent des prérogatives importantes en matière de détermination des conditions de prise en charge de ces produits. Ces choix initiaux ont des conséquences politiques variées, mais limitent aussi la portée des tentatives de réformes opérées à partir des années 2000 et 2010.

24

Le chapitre 4 traite des conséquences de cette nouvelle régulation en France et en Angleterre. Quels ont été les effets respectifs de ces deux schémas de régulation sur le secteur pharmaceutique ? Moins contraignant pour le producteur car laissant plus de place à la négociation, le modèle français, d'apparence plus souple, est parvenu à garantir un accès relativement large aux traitements les plus coûteux sans pour autant parvenir à contenir efficacement la préférence des prescripteurs pour ces produits. Le modèle anglais, plus rigide car fondé sur des seuils et des indicateurs médico-économiques, a envoyé des signaux de rigueur budgétaire aux industriels, pour les inciter à revoir à la baisse leurs prétentions. Mais en raison d'une approche très technique de la définition de la valeur des médicaments, il a fait l'objet de nombreuses contestations politiques, notamment de la part d'associations de patients, ce qui a conduit à un relâchement des critères d'évaluation sur la période récente. Par ailleurs, aucun système n'est parvenu à pleinement agir sur certaines variables lourdes du marché pharmaceutique dans les deux pays.

Pourtant, le développement de cette nouvelle régulation n'a pas été sans effet. La prise en compte d'une perspective sociale élargie dans la définition de la valeur des médicaments est ainsi en train de s'étendre à l'industrie pharmaceutique, qui modifie ses stratégies de développement en conséquence. Bien qu'elle n'ait pas suscité de transformation radicale du secteur, cette nouvelle régulation a contribué à modifier les représentations et les comportements d'un grand nombre d'acteurs – et a certainement introduit des éléments favorables à un débat plus global sur le prix des médicaments qui reste encore à venir⁴.

4. L'accès au marché des médicaments peut renvoyer à une pluralité de règles ou de normes très diverses, qui ne seront pas toutes abordées dans le présent ouvrage. L'accent est mis ici sur les étapes réglementaires qui suivent l'obtention par un produit de son autorisation de mise sur le marché; de même, on accorde une attention prioritaire au travail des organisations impliquées dans cette activité, en portant une attention moindre au rôle que d'autres acteurs, bien que moins influents, pourraient être amenés à jouer dans ces processus. De même, on parlera, sauf mention contraire, des médicaments remboursés en ville – et non à l'hôpital – qui concentrent l'essentiel des dépenses pharmaceutiques dans les deux pays. Ces choix sont inévitables pour ne pas alourdir davantage l'argumentation. Ils n'ont cependant rien d'arbitraire, tant les entités présentées tout au long de l'ouvrage se situent au cœur des arbitrages qui affectent la carrière des médicaments sur le marché. Les conclusions que nous tirons de cette analyse, sur un plan plus conceptuel, ne se limitent cependant pas aux seuls cas traités en détail ici.

Table des matières

Liste des sigles et des abréviations	5
Remerciements	9
Préface	13
Introduction	17
Chapitre 1	
Réguler la valeur sociale des médicaments : une perspective européenne	27
Le nouveau modèle économique de l'industrie pharmaceutique	27
L'essoufflement du <i>blockbuster model</i> dans les années 1990	27
Des médicaments plus ciblés, plus chers... mais pas nécessairement plus efficaces	32
Les systèmes de santé européens face aux transformations de l'industrie	38
Une diversité de réponses nationales apportées aux mutations industrielles	41
Des modèles de régulation différenciés par le degré d'indépendance politique, de recours à l'expertise et d'ouverture aux acteurs non étatiques	52
Une économie politique de la régulation de la valeur sociale des médicaments	56
Comment interpréter le rythme et la trajectoire des réformes?	56
Régulateur et régulé: des dépendances mutuelles	60
Chapitre 2	
La genèse de la régulation de la valeur sociale des médicaments en France et en Angleterre	69
De la réforme des marchés internes à l'évaluation économique des médicaments en Angleterre	70
Réformer le NHS dans les années 1980: un rôle moteur des économistes de la santé	70
La création du NICE en 1999	81
Des élites administratives au sommet de la régulation en France	86

L'émergence de la nouvelle régulation du marché dans un contexte de transformation de la « chaîne du médicament »	86
Une approche administrative et négociée de la fixation des prix	94
Les logiques de la régulation	101
Deux approches différentes de la valuation des médicaments	101
Réguler une industrie en transition	107

Chapitre 3

Des équilibres contestés : les réformes de la régulation dans les années 2000	113
De quels problèmes publics le prix des médicaments doit-il être la solution ?	114
Problèmes publics, valeurs sociales et conduites marchandes	114
Un enjeu politique ?	116
Du bon dosage de l'expertise réglementaire	118
Qui contrôle le NICE ?	118
Des bureaucrates (trop) autonomes ?	126
À la recherche du juste prix	134
Les circulations de l'évaluation médico-économique en France	134
Les tentatives de réforme de la fixation du prix des médicaments en Angleterre	146

Chapitre 4

Un choix social impossible ?	161
La valeur du médicament dans le gouvernement programmatique	161
La croissance d'injonctions contradictoires	161
Un problème de décision collective insoluble ou de planification impraticable ?	164
Les effets de la régulation sur le secteur pharmaceutique	168
Des instruments différents aux effets similaires ?	168
Une commune difficulté à agir sur les variables lourdes du marché	172
La valeur sociale des médicaments au sein de l'industrie pharmaceutique	181
Une influence à sens unique ?	181
Anticiper les décisions réglementaires et légitimer des prix élevés : la double fonction de l'évaluation médico-économique industrielle	189

Conclusion	195
-------------------------	-----

Bibliographie	199
----------------------------	-----

Annexe 1

Données qualitatives	215
-----------------------------------	-----

Annexe 2

Données quantitatives	217
------------------------------------	-----