

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Véronique Touilly
Consultant associé,
JNB-Développement,
Paris

Annie Chicoye
Économiste, ACE,
Neuilly-sur-Seine

Pascale Guioth
Pharmacien

consultant, ACE,
Neuilly-sur-Seine

Vincent Zaksak
Consultant associé,
JNB-Développement,
Paris

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



L'innovation en santé

est donc bien, comme le dirigeant mondial de Pfizer à l'occasion de l'acquisition de Pharmacia annoncée en juillet 2002 l'a rappelé, une véritable préoccupation de l'industrie pharmaceutique : « *Il est de plus en plus coûteux de financer la recherche très risquée et de longue haleine, indispensable au développement de produits pharmaceutiques**. »

La pharmacie : un niveau d'investissement en recherche et développement inégalé

L'industrie pharmaceutique est indéniablement un secteur qui se différencie des autres industries par un niveau d'investissement de recherche et développement très élevé. Dans une étude à paraître en septembre 2002 et réalisée à la demande des laboratoires internationaux de recherche (LIR), nous avons montré, à partir de l'analyse des dépenses de recherche et développement des 10 premières entreprises mondiales de 13 secteurs industriels, que le ratio « dépenses de R&D / chiffre d'affaires » y est de loin le plus important, même en comparaison des autres secteurs de haute technologie, réputés forts investisseurs en recherche et développement. Sur notre échantillon, il est de 13,6 % pour la pharmacie, réduit d'un tiers pour le secteur « électronique-équipements de télécommunication » (9,2 %) et de moitié pour l'informatique (6,2 %) (figure 1).

En valeur absolue, les dépenses mondiales de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique sont évaluées à 55 milliards de dollars en

* Le Monde. 17 juillet 2002.

2000 [41], pour un chiffre d'affaires de 352 milliards de dollars. Cette industrie se situe ainsi, en valeur brute d'investissements en R&D, une nouvelle fois au premier rang des 13 secteurs industriels étudiés, devant le secteur « électronique-équipements de télécommunications », dont le niveau d'investissement en R&D est évalué à 45 milliards de dollars.

Une croissance continue du coût à consentir pour mettre sur le marché une innovation thérapeutique

La croissance des dépenses de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique, de 9,6 % en moyenne par an depuis 10 ans, n'a pas été suivie d'une modification du nombre moyen de nouvelles molécules (New Molecular Entities) enregistrées chaque année depuis le début des années quatre-vingt. Ainsi, pour la Food & Drug Administration aux États-Unis, il est resté voisin de 27 sur la période, et les données récentes publiées ne modifient pas la donne en 2001, 27 NME ayant également été enregistrées.

Le coût à consentir pour mettre sur le marché une innovation thérapeutique est donc de plus en plus élevé, comme plusieurs études menées depuis 1990 l'ont démontré. Les chiffres hétérogènes obtenus par les auteurs s'expliquent par des approches méthodologiques différentes et plus particulièrement par la prise en compte ou non, dans l'évaluation, du coût du capital et de la fiscalité. Du point de vue économique le plus global, celui de la collectivité, on observe que ce coût a été multiplié par un facteur 4 depuis 10 ans, pour atteindre aujourd'hui plus de 800 millions de dollars.

Les facteurs explicatifs de l'escalade des budgets de R&D

La complexification du processus de découverte et l'exigence croissante des agences d'enregistrement en terme de niveau de preuve clinique sont les facteurs qui expliquent l'escalade des budgets de recherche et développement.

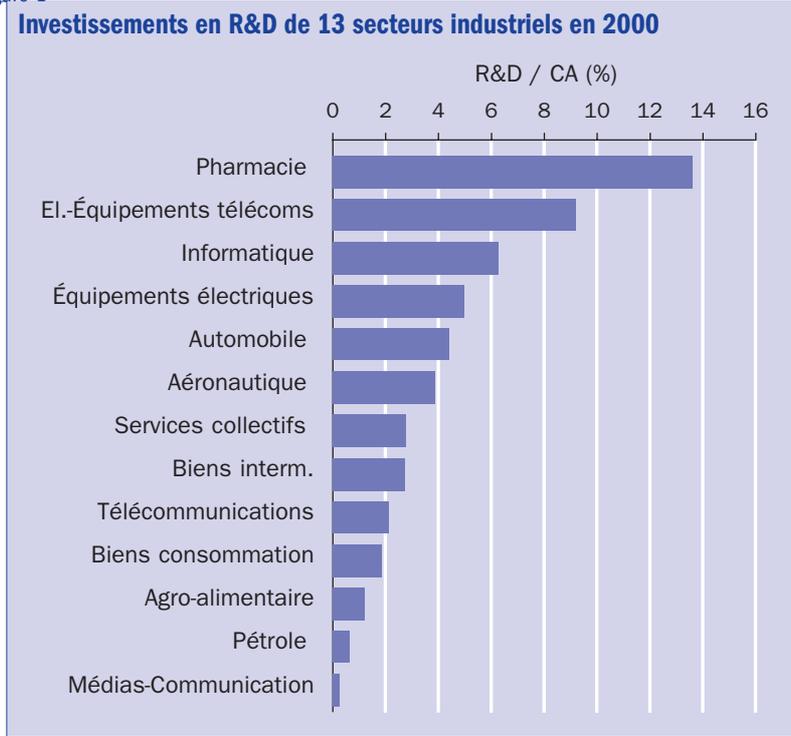
Sur les 55 milliards de dollars consacrés en 2000 au financement de ses activités de R&D, environ 25 % ont été investis par l'industrie dans les phases de recherche qui se déroulent en amont du développement clinique.

La recherche : des technologies qui multiplient le champ des possibles

Ces étapes qui aboutissent à la sélection d'un candidat médicament n'ont plus rien à voir aujourd'hui avec celles employées au cours des dernières décennies. En effet, les premières découvertes trouvaient leur origine dans la simple observation de la nature. Depuis, le développement de la chimie au XIX^e siècle, puis la compréhension de la physiologie tissulaire et cellulaire ont autorisé la mise au point, dans les années soixante/soixante-dix, des premiers anti-hypertenseurs, des tranquillisants et des premières chimiothérapies anticancéreuses.

Peu après, le vrai démarrage de la biologie moléculaire, dans les années soixante-dix, a permis le développement

figure 1



considérable des connaissances sur les gènes et les premières productions par des micro-organismes de molécules thérapeutiques dites « recombinantes » ou « de biotechnologie », qui remplaceront les produits extraits de source naturelle.

Les techniques employées ont aujourd'hui atteint un niveau de performance permettant l'étude des génomes, dont le génome humain, et les premières exploitations du résultat de ces études : en février 2001, la publication de la séquence de 95 % du génome humain est une étape importante des prémices de la révolution génomique, dont les applications médicales restent encore à découvrir.

Une implication forte de l'industrie pharmaceutique dans le processus de découverte

L'industrie pharmaceutique a, tout au long du xx^e siècle, successivement intégré les nouvelles techniques qui permettaient d'optimiser les chances de découverte de nouvelles molécules. Elle continue d'investir aujourd'hui dans les technologies qui rendent possible la mise en œuvre d'un processus rationnel de découverte et permettent de multiplier les approches envisagées. Notons ici que le risque d'échec demeure important, compte tenu notamment de l'absence de recul sur les applications médicales de concepts scientifiques très récents et de la jeunesse de ces technologies.

Si l'on analyse la dynamique de ces investissements, réalisés tant en interne qu'en externe avec les nombreuses sociétés créées, tout particulièrement aux États-Unis, autour de la maîtrise de ces technologies, qui vont de la chimie combinatoire à la pharmacogénomique et à la protéomique, on prend conscience de l'association étroite entre les grandes sociétés pharmaceutiques et ces entreprises *start-up*. Les collaborations entre ces deux groupes sont en effet fréquentes et nombreuses. Ainsi, 381 accords entre laboratoires pharmaceutiques et sociétés de technologie avaient été conclus en 1999. En 2000, ce nombre avait augmenté de plus de 50 % [18]. Pour 2001, les derniers chiffres publiés en avril 2002 [5] indiquent 357 accords conclus. Les modalités financières de 30 de ces 357 accords réalisés ont été rendues publiques : au travers de ces seuls 30 accords, l'industrie pharmaceutique aura investi, si l'ensemble des versements prévus sur la durée des accords conclus en 2000 est effectué, 5,6 milliards de dollars dans les sociétés de technologie.

Le développement clinique : une démonstration ardue et risquée du rapport bénéfice/risque

La dimension des budgets alloués à la réalisation des phases I, II et III des développements cliniques, qui mènent le candidat médicament de la recherche au dépôt du dossier d'enregistrement, est symptomatique de la complexité grandissante du processus de démonstration de la preuve clinique : en 2000, l'industrie pharmaceutique a investi 40 milliard de dollars* dans ces étapes.

Trois critères permettent de mesurer cette complexité croissante : il s'agit en premier lieu du nombre d'études cliniques par demande d'enregistrement déposée auprès de la Food and Drug Administration : de 30 en moyenne au début des années quatre-vingt, il a atteint presque 70 à la fin des années quatre-vingt-dix [29]. Vient ensuite le nombre de patients ayant participé à un essai clinique : en 1999, une demande d'enregistrement pour un nouveau médicament contenait les données cliniques relatives à environ 4 300 patients, ce qui à l'échelle des États-Unis représentait une population de 700 000 personnes ayant fait partie d'un essai clinique jusqu'à son aboutissement. À titre de comparaison, ce chiffre était de 502 000 en 1997. Les experts qui ont colligé ces données estiment que le nombre de participants à des essais cliniques sur le territoire américain est en croissance de 10 à 12 % par an [30]. Enfin, le nombre moyen d'interventions réalisées par patient est lui aussi en constante augmentation : de 55 au début des années quatre-vingt à 120 à la fin des années quatre-vingt-dix [37].

Cette inflation des développements cliniques est liée à la croissance des exigences des autorités d'enregistrement et à l'évolution de leur nature : apporter une preuve de plus en plus établie d'un rapport bénéfice/risque va nécessiter des effectifs et/ou des durées d'évaluation de plus en plus importants, d'autant que les agences tendent à substituer l'évaluation faite sur des critères dit « intermédiaires » (marqueurs biologiques, par exemple) à des critères de morbi-mortalité. Etablir ce rapport bénéfice/risque pour un nouveau médicament dans des pathologies pour lesquelles on ne dispose actuellement d'aucun traitement efficace et qui impliquent des mécanismes d'action nombreux et complexes est un véritable défi. Les développements de médicaments dans le traitement de maladies aussi graves que le choc septique ou l'accident vasculaire cérébral sont ainsi semés d'échecs nombreux et répétés, en dépit de la forte mobilisation des entreprises sur ces besoins médicaux non satisfaits.

Enfin, au-delà de l'enregistrement, le « 4^e obstacle », à savoir l'accès au remboursement par les systèmes d'assurance-maladie, quel que soit le système de santé, conduit à élargir les développements cliniques à la démonstration d'un bénéfice incrémental par rapport aux traitements de référence, qui alourdit d'autant les investissements à consentir.

Les années futures verront-elles l'industrie pharmaceutique maintenir son niveau élevé d'investissement en R&D ?

Les apports majeurs de l'industrie pharmaceutique en termes d'innovations thérapeutiques sur les vingt dernières années ne doivent pas cacher les facteurs

* *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001 : 67 % (Credit Suisse First Boston Health Care Research Group Estimates) ; 68 % (McKinsey & Co).



de fragilisation du secteur qui apparaissent depuis les derniers mois. En témoignent notamment les sanctions récentes imposées par les marchés financiers à certaines valeurs pharmaceutiques.

Le tout premier élément à prendre en compte est sans nul doute, comme nous l'avons vu, le coût croissant de la mise au point d'une innovation thérapeutique. Un autre facteur de fragilisation est la chute des brevets de nombreux médicaments forts contributeurs au chiffre d'affaires des grands laboratoires. Les délais d'accès au marché, la contrainte exercée dans l'ensemble des pays industrialisés, et plus particulièrement en Europe, sur les prix des spécialités pharmaceutiques est un troisième élément qui contribue directement à une dégradation de la rentabilité des sociétés du secteur.

Or, sur le plan économique, il existe une relation étroite entre investissements pour le futur, notamment en recherche et développement, et rentabilité actuelle des entreprises. Ce lien est retrouvé dans le secteur pharmaceutique et persiste lorsqu'une comparaison intersectorielle est menée, comme nous le montrons dans notre étude à paraître [40]. Une dégradation de la rentabilité est donc susceptible d'entraîner un report, voire un arrêt, de certaines décisions d'investissements dont les conséquences, lorsqu'elles concernent les investissements en recherche et développement dans le cas de l'industrie pharmaceutique, ne seront visibles que dans cinq à dix ans compte tenu des délais de développement.

Il convient donc de garder à l'esprit que l'accès des patients aux innovations thérapeutiques futures, qui n'est aujourd'hui garanti que par un investissement financier croissant en recherche et développement de l'industrie pharmaceutique, est dépendant du niveau actuel de rentabilité des entreprises du secteur. ■

L'innovation dans les activités de recherche cofinancées par l'Union européenne

Si l'on parle d'innovation et de recherche dans l'Union européenne, on ne peut pas manquer d'aborder les différents programmes que la Commission européenne a mis en place depuis quelques années afin de promouvoir la recherche et les développements technologiques dans des secteurs stratégiques, dont celui de la santé. Au côté de ces programmes de recherche appelés programmes cadres de recherche et de développement technologique (PCRDT),

coexistent d'autres programmes spécifiquement dédiés à l'innovation et la valorisation (Programme *Innovation*), au transfert technologique (Eureka, Cost) et qui ensemble participent à rendre l'Union européenne à la fois plus compétitive et prête à relever les défis sociaux et économiques de demain.

Parler d'innovation et de recherche dans l'Union européenne conduit également à étudier la manière dont ces programmes sont mis en œuvre dans leur dimension européenne, en s'appuyant sur le cofinancement de projets pluridisciplinaires et multiculturels. Ce dernier point est peut-être le premier « degré » d'innovation que l'Union européenne apporte dans les activités de recherche qu'elle soutient.

Les actions de recherche de l'Union européenne

En 1983, la Commission européenne lance le premier programme cadre de recherche et de développement technologique de l'Union européenne. Ce programme pluriannuel a été conçu pour soutenir financièrement la recherche communautaire et apporter une valeur ajoutée européenne à des activités de recherche menées à l'échelle des États membres. Depuis cette date, cinq programmes cadres se sont succédé, et aujourd'hui le nouveau 6^e PCRDT (2002-2006) vient d'être adopté et devrait voir ses activités commencer dès le mois de novembre 2002 avec la publication des premiers appels à propositions. Ces programmes ont évolué dans leur contenu et dans leurs priorités thématiques au rythme des progrès et des besoins scientifiques et technologiques, tout en intégrant les attentes de la société à la fois en termes économiques, éthiques et politiques. C'est ainsi qu'autour des grandes thématiques de recherche en aéronautique ou dans le domaine des technologies de l'information, la santé et plus particulièrement la recherche médicale, les biotechnologies et plus récemment les nouveaux développements et autres voies de recherche sur le génome viennent occuper une place prépondérante.

La santé est véritablement devenue l'une des priorités de l'Union européenne depuis la signature du traité d'Amsterdam en 1997*, qui dans son article 152 énonce qu'« un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de la Communauté ». La politique de l'Union européenne en matière de recherche n'a pas failli à promouvoir ce haut niveau de santé, tant dans le développement des bases de la connaissance que dans la mise au point de nouveaux traitements, outils ou procédés permettant de mieux traiter et de mieux comprendre les malades et leurs pathologies.

Si la santé s'intègre comme une priorité dans toutes les politiques et actions de l'Union européenne, la recherche s'inscrit pour sa part dans une démarche structurante plus vaste qui est la mise en œuvre de

* Traité de l'Union européenne, traité établissant la Communauté européenne (CONF 4005/97 add1+add2).

Philippe Arhets
Chargé de mission,
département
européen, direction
des affaires
internationales,
Assistance publique-
Hôpitaux de Paris