

Fiche thématique n°11

Le prix du médicament

Note rédigée par Gérard de POUVOURVILLE, professeur, Chaire ESSEC Santé

1. Introduction

Au cours des dernières années, les systèmes d'assurance maladie des pays développés ont tous été confrontés à la mise sur le marché de produits nouveaux extrêmement coûteux ; soit qu'ils aient été issus des biotechnologies, requérant des processus de fabrication complexe, soit qu'ils s'adressent à des groupes très restreints de patients, dans le cas des maladies orphelines. Par exemple, le Fabrazyme® et le Replagal®, deux traitements de la maladie de Fabry, maladie rare qui touche moins d'une naissance masculine sur 50 000, coûtent, pour un adulte de 70 kg, près de 170 000 € par an. Le Glivec®, médicament qui a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique, est un traitement continu dont le coût de traitement journalier peut varier entre

84 € et 168 €, selon le stade de la maladie, soit un coût de traitement annuel variant entre environ 30 000 € et 60 000 €.

Régulièrement, est posée la question de la soutenabilité à long terme du financement des dépenses de santé, puisque, dorénavant, l'industrie pharmaceutique réoriente ses efforts de R&D vers les produits coûteux issus des biotechnologies. La question sous-jacente est également celle de la justification de prix élevés. En revenant sur le modèle économique de l'industrie pharmaceutique, cette contribution a pour but d'apporter un éclairage sur la façon dont les laboratoires déterminent le prix qu'ils vont proposer pour leurs innovations thérapeutiques.

2. Le modèle économique de la pharmacie

L'industrie pharmaceutique se caractérise par sa forte intensité en recherche et développement¹ (R&D). Celle-ci va puiser dans le stock de connaissances existantes en sciences de la vie, produites principalement par des unités de recherche académiques et secondairement par l'industrie elle-même.

Ces connaissances ne seront porteuses d'applications que si un opérateur s'en saisit pour procéder à leur transformation en produits utilisables dans la pratique clinique. Jusqu'à un passé récent et l'émergence des biotechnologies, l'opérateur principal du développement après la découverte a été l'industrie. Depuis la fin de la 2^{ème} guerre mondiale, les pays dits développés ont connu une croissance économique

quasiment ininterrompue, qui a permis la mise en place de systèmes de protection sociale rendant solvable la demande de soins et de produits innovants, médicaments ou dispositifs médicaux. Ceci a permis l'accumulation de capital financier dans le secteur de la pharmacie et d'un capital de connaissances sous forme de brevets, d'ingénierie combinatoire des molécules, de leurs cibles thérapeutiques, de leurs propriétés pharmacologiques et du potentiel de leurs interactions. Ce double capital a permis aux firmes de répartir leurs risques sur plusieurs projets de développement menés simultanément. Le risque pris est couvert par la protection de la propriété intellectuelle, qui garantit le monopole de la fabrication du produit et de son exploitation pendant une durée de vingt ans.

“ Les firmes répartissent leurs risques sur plusieurs projets de développement menés simultanément. Ce risque est couvert par la protection de la propriété intellectuelle qui garantit le monopole de la fabrication du produit et de son exploitation pendant une durée de vingt ans. ”

^{1/} Selon le rapport SCRIP 100 de 2009, les dix premiers laboratoires pharmaceutiques auraient dépensé 18,1% de leur chiffre d'affaire en R&D, soit environ 57 Milliards USD. Le total des dépenses de R&D des 100 premières compagnies se montait à 107 Mds USD. www.SCRIP100.com

Cet acquis est au cœur du modèle économique d'un laboratoire. La partie " découverte " de la R&D a pour objectif de repérer des molécules innovantes, à partir de nouvelles connaissances des mécanismes physio-pathologiques et du stock existant de molécules connues, que l'on peut modifier.

La productivité de la fonction " découverte " conditionne la suite du processus. Seul un petit nombre des molécules analysées sera candidat pour passer à la phase ultérieure du développement, être soumis à différents tests dont l'objectif est de vérifier les propriétés pharmacologiques du produit, ses risques de toxicité, d'interaction avec d'autres molécules, la faisabilité de sa production et une estimation de leurs effets. C'est la phase de développement pré-clinique, à la suite de laquelle un deuxième tri sera réalisé. Des molécules qui seraient potentiellement intéressantes seront abandonnées. La phase de développement clinique est la plus connue : elle vise à démontrer la valeur du produit chez l'homme. On connaît la succession des essais de phase 1, 2 et 3, la dernière phase apportant la preuve expérimentale de l'efficacité du produit

“ Les médicaments qui arrivent sur le marché doivent générer des ressources permettant de rémunérer leur propre coût de développement mais également le coût des échecs intervenus à chaque phase du processus. ”

Des échecs et des arrêts de développement surviennent après chacune de ces phases. **En cas de succès final, la molécule est d'abord présentée aux autorités d'autorisation de mise sur le marché, d'abord aux États-Unis à la Food and Drug Administration (FDA), puis à l'Agence Européenne du Médicament et à l'Agence du Médicament japonaise, trois régions qui représentent à l'heure actuelle les marchés dominants de l'industrie.** Enfin, la dernière étape est celle de l'accès aux différents marchés remboursés.

Ce processus se caractérise donc par trois paramètres essentielles : le rapport entre le nombre de molécules identifiées dans la phase de découverte et le nombre de molécules enregistrées sur les principaux marchés, les montants investis et le temps écoulé entre la prise de brevet pour la molécule et l'accès aux marchés remboursés.

Plus le coefficient d'attrition est important, plus les médicaments qui arrivent sur le marché devront générer des ressources permettant de rémunérer leur propre coût de développement mais également le coût des échecs intervenus à chaque phase du processus. Plus le temps d'accès au marché est long, plus la durée d'exclusivité sera courte.

3. La fixation des prix

Du point de vue de l'analyse économique², une compagnie pharmaceutique est, lors de la mise sur le marché d'un produit nouveau, en position de monopole. Ce monopole est doublement temporaire : il court le temps de la protection brevetaire, au cours de laquelle une autre compagnie ne peut pas copier la molécule pour la commercialiser. Des concurrents peuvent proposer des molécules proches qui sont elles-mêmes protégées, et dont les attributs (formule de la molécule, degré d'efficacité et tolérance, formes galéniques, modalités d'administration) sont différents du premier arrivé dans la classe. Sur une classe thérapeutique il y a donc concurrence monopolistique, voire oligopolistique, sous la pression des entrants successifs. On retiendra de cette position monopolistique temporaire que la firme est en mesure d'utiliser ce pouvoir de monopole pour proposer un prix (la firme est " price maker ").

A cette fin et pour couvrir l'investissement partiellement à fonds perdus qu'elle a réalisée, compte tenu du taux d'attrition décrit plus haut, elle ne peut pas établir son prix sur le coût marginal de production, qui s'approcherait dans ce cas du coût de fabrication des médicaments : elle doit répartir le poids de son investissement de R&D entre les différents acheteurs. Elle répartit également le poids de ces dépenses entre l'ensemble des produits qu'elle commercialise.

La réalité observable en matière de fixation des prix

emprunte à la fois aux considérations théoriques présentées ci-dessus et à l'adaptation des comportements des firmes aux marchés auxquels ils sont confrontés. L'objet de cette note est le comportement des entreprises, aussi on n'évoquera pas ici les différents modèles nationaux d'accès au remboursement et de fixation des prix.

1. De l'approche théorique, on retiendra que les firmes ont un pouvoir de proposition de prix d'autant plus élevé qu'ils proposent des produits en réelle situation de monopole, même si celui-ci est temporaire.
2. Les firmes vont proposer systématiquement des prix supérieurs au coût marginal de production, que l'on peut schématiquement définir comme étant le coût de production, quel que soit leur pouvoir de marché.
3. Les firmes adoptent un comportement de maximisation de profit. Ce comportement est induit par l'actionnariat des firmes qui attendent des rendements élevés de leurs actifs. Ces rendements élevés facilitent aussi les levées de fonds sur le marché financier, soit en augmentation de capital, soit en obligations, notamment pour financer une politique d'acquisition.
4. Les firmes sont confrontées à un marché global et adoptent de ce fait une stratégie globale de prix, pour chaque

^{2/} Danzon P. Price discrimination for Pharmaceuticals : welfare effects in the US and the EU. Int J Econ Business 1997, 4:3: 301-321.

produit, avec de fait une différenciation selon les marchés, en fonction de leurs objectifs de chiffres d'affaires, mais en tenant également compte des conditions d'accès à chaque marché.

Comment les prix sont-ils élaborés en pratique ? On présente ici en termes généraux et de façon statique un processus de décisions séquentielles d'allocation internes de ressources entre différents projets et la construction progressive d'hypothèses de prix. Comme dans toute entreprise, la direction générale d'un laboratoire pharmaceutique doit répartir son budget annuel prévisionnel de dépenses entre les différentes fonctions de l'entreprise. Les fonctions principales sont la R&D, la direction générale (et les fonctions d'analyse stratégique), la production, la fonction commerciale (marketing/vente), les fonctions supports (assurance qualité, réglementaire, affaires publiques, finance). Le budget R&D est lui-même décomposé entre la fonction " découverte ", la phase pré-clinique, et les trois phases cliniques. Ce budget inclut également un financement prévisionnel pour des acquisitions de brevets ou de start-ups, pour développer des produits qui n'auraient pas été découverts par la R&D maison. Chacun de ces budgets donne lieu à des moments d'arbitrage, pour éliminer des projets qui n'auraient pas montré une probabilité suffisante de succès.

Le critère principal d'arbitrage entre les projets est leur valeur actualisée nette (VAN), égale à la somme actualisée sur la durée de vie estimée de chaque projet des dépenses envisagées et des recettes prévisionnelles. Très en amont, l'analyse est fortement entachée d'incertitude, sur le positionnement futur de la molécule, la taille de marché attendue, le positionnement concurrentiel. Il est alors difficile de formuler des hypothèses de prix. Les facteurs déterminants de choix sont alors le risque technique, la probabilité de montrer un rapport bénéfice/risque positif. Plus on descend vers la commercialisation, plus les hypothèses de calcul peuvent être affinées et précisées, en particulier les hypothèses de prix. Cependant, le risque technique perdure jusqu'à la présentation d'un dossier à l'enregistrement auprès des autorités d'autorisation de mise sur le marché.

Trois principaux facteurs seront pris en compte dans la détermination d'un prix.

- Le premier est une estimation de l'investissement réalisé en R&D et en coûts prévisionnels de production du produit, en relation avec la contribution attendue du produit au profit futur de l'entreprise, en fonction des attentes des actionnaires.

- Le second est la taille attendue du marché : plus le marché est petit, plus le prix demandé sera élevé.

- Le troisième est une appréciation de l'élasticité de la demande des différents marchés. Cette appréciation est fonction des résultats attendus : quel apport de la molécule par rapport aux traitements existants ? Comment ce bénéfice sera-t-il évalué par les principaux payeurs ? Elle est aussi fonction du niveau de prix observables dans la même aire thérapeutique.

“ Sur le marché européen, la séquence usuelle commence par l'Allemagne et le Royaume-Uni, deux pays au sein desquels les laboratoires peuvent fixer librement leurs prix. L'accès aux autres marchés se fait généralement en fonction de leurs tailles respectives, les trois autres grands marchés européens étant la France, l'Italie et l'Espagne. ”

Cette réflexion sur le niveau de prix acceptable court pendant toute la phase de développement clinique de la molécule. Elle devient intensive à partir des essais de Phase II. Elle aboutit in fine à l'élaboration d'une stratégie globale de prix, qui prend comme point de départ le marché américain, encore le plus important pour les firmes. Dans cette stratégie, il est usuel pour les

firmes de tenter le prix maximum dans les limites connues de l'acceptabilité par les payeurs, car en tout état de cause ce prix ne pourra que baisser une fois confronté à la demande. Les prix sont ensuite déclinés pays par pays, en fonction de la connaissance acquise sur les mécanismes d'accès au remboursement et de fixation des prix dans chaque pays. Cette connaissance détermine aussi de façon pragmatique la séquence de lancement dans chaque pays, qui est déterminée par les facteurs suivants.

Sur le marché européen, la séquence usuelle commence par l'Allemagne et le Royaume-Uni, deux pays au sein desquels les laboratoires peuvent fixer librement leurs prix. Les laboratoires intègrent cependant que leur prix d'entrée sera plus bas que celui affiché aux États-Unis. Cela permet d'aborder les autres

marchés européens avec un niveau de base élevé. L'accès aux autres marchés se fait généralement en fonction de leurs tailles respectives, les trois autres grands marchés européens étant la France, l'Italie et l'Espagne. Le marché européen présente deux caractéristiques importantes : la pratique par les payeurs du référencement externe - la détermination du prix dans un pays en fonction des prix observés sur les autres

marchés- et l'existence du commerce parallèle. De ce fait, les laboratoires adoptent ce qu'ils appellent une stratégie de corridor de prix, de façon à prévenir les écarts de prix trop importants entre les pays, ouvrant des opportunités au commerce parallèle et de façon à diminuer les effets du référencement externe. Dans cette stratégie, un autre facteur joue un rôle important. Sur la plupart des marchés majeurs, les laboratoires sont obligés de négocier soit des accords de type prix-volume, soit des accords de rabais. Ces accords sont confidentiels, car il est primordial pour les firmes que seul le prix officiel accepté, dit " prix facial ", soit connu d'un marché à l'autre. Ceci permet également de limiter la portée du référencement externe et les risques de commerce parallèle.

“ Sur la plupart des marchés majeurs, les laboratoires sont obligés de négocier soit des accords de type prix-volume, soit des accords de rabais. ”

4. Conclusion

On a montré que le processus de fixation du prix des médicaments résulte de la confrontation des stratégies des firmes, qui visent à valoriser les investissements réalisés en incluant dans les prix qu'elles proposent le coût de leurs échecs et différents coûts joints, pour dégager un profit qui rémunère leurs actionnaires et leur permettent de réinvestir, et les stratégies des payeurs, qui acceptent de rémunérer cet investissement mais doivent tenir compte de l'efficacité des dépenses de santé et de leurs contraintes budgétaires. Si la théorie économique normative recommande dans cette situation de pratiquer des prix supérieurs au coût marginal et différenciés en fonction de l'élasticité de la demande des différents payeurs, elle n'apporte pas recommandations empiriques sur le niveau optimal de profit des firmes dans une perspective de bien-être global. Les prix résultent donc d'un rapport de pouvoir de marché entre les firmes en position de monopole temporaire et les payeurs. Sur les grands marchés, ceux-ci peuvent également utiliser leur position de monopole pour imposer leurs prix.

Dans cette confrontation, il existe une asymétrie d'information entre firmes et payeurs. Ces derniers ne connaissent en effet pas les arbitrages qui ont été réalisés au cours du temps par les firmes, notamment en matière d'imputation des coûts joints entre différents produits et différents marchés. De ce fait, ils n'ont pas les moyens de contester les données avancées par l'industrie en termes de coût de développement. Il existe à ce sujet une polémique ancienne, qui oppose deux écoles d'estimation de ces coûts de développement. La première école, dont le *Tufts Center for the Study of Drug Development* est l'acteur le plus connu, fonde son calcul du coût moyen du développement d'un produit sur la prise en compte du coût des échecs. Une étude de 2007³ de ce centre conclut à une croissance de ce coût au cours du temps, jusqu'à atteindre un montant de l'ordre de 1,3 milliards de Dollars US en 2007. La deuxième école conteste radicalement ces premières estimations. A l'initiative d'une association de défense des consommateurs, Public Citizen, un premier rapport publié en 2001⁴ contestait le chiffre de 500 millions de Dollars US avancés à cette date par l'industrie pharmaceutique et proposait une estimation de l'ordre de 57

“ Les payeurs ne connaissent pas les arbitrages qui ont été réalisés au cours du temps par les firmes. De ce fait, ils n'ont pas les moyens de contester les données avancées par l'industrie en termes de coût de développement. ”

à 71 millions. Les principales critiques adressées à l'estimation initiale étaient la prise en compte, dans le calcul du coût du développement, du coût d'opportunité des dépenses investies à perte dans les échecs et la non prise en compte des avantages fiscaux dont bénéficiaient les firmes. Plus récemment, Light⁵ a repris les arguments du rapport Public Citizen en y rajoutant des critiques plus directes sur la représentativité des données utilisées par la première école et sur différentes hypothèses, en concluant à des estimations trois fois inférieures à celles publiées par le *Tufts Center*.

La vivacité de cette controverse souligne la difficulté de connaître de façon précise le coût de développement d'un produit. Il n'existe pas a priori de formule magique permettant d'établir la méthode optimale de répartition des coûts de R&D et des autres coûts joints entre les différents produits, en développement ou déjà commercialisés. Dans le cas d'un produit qui atteint le stade de la commercialisation, on pourrait sans doute, avec un travail minutieux d'analyse des comptes de l'entreprise, identifier à chaque moment du développement les ressources qui ont été directement

mobilisées pour ce développement, ce qui est plus facile pour les phases cliniques. On pourrait également identifier les coûts de production, même si l'on rencontre à nouveau sur ce point la difficulté de l'imputation de coûts joints de fabrication. Mais il reste la difficulté de l'imputation des échecs qui surviennent à chaque étape.

En conséquence, si l'on voulait fixer les prix des médicaments à partir d'une approche de type coût + marge, en admettant une transparence complète des comptes de l'entreprise, il n'existe aucune règle objective permettant une imputation des coûts joints de la R&D à un produit donné. Il n'existe non plus aucune formule magique pour décider du niveau de marge qu'un acheteur va consentir sur un produit donné. Dans un modèle de ce type, c'est donc à nouveau dans la confrontation, dans le rapport de force entre une firme et un acheteur que les composantes du prix s'établiront, avec cependant une transparence accrue pour le payeur s'il connaissait mieux la réalité des coûts de développement.

3/ Di Masi JA, Grabowski H. The cost of biopharmaceutical R&D : is biotech different? 2007 *Manage. Decis. Econ.* 28:468-479.

4/ Public Citizen Congress Watch 2001. Rx R&D Myths : The case against the drug industry R&D " scarecard ". www.citizen.org/documents/ACFDC.PDF

5/ Liight D, Warburton R. 2010 Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. 2011 *Biosocieties* 6:34-50.