

TECHNOLOGIES DE SANTÉ FAUT-IL REVOIR L'ARTICULATION ENTRE POLITIQUE INDUSTRIELLE ET POLITIQUE DE SANTÉ ?

Actes de la 20^e Matinée thématique du 10 novembre 2020

SOMMAIRE

TABLE RONDE 1

Quel(s) modèle(s) économique(s)
pour les produits de santé ?

■ Eric Baseilhac.....	3
■ Marie Coris.....	4
■ Noël Renaudin.....	7
■ Vincent Vicard.....	8
■ Questions/réponses Modérateurs : Nora Moumjid et Hans-Martin Spath.....	10

TABLE RONDE 2

Quels critères pour l'évaluation
des produits de santé et la décision
dans le contexte d'une réponse
à un besoin public ?

■ Nora Moumjid et Hans-Martin Spath	14
■ Michael Danon.....	16
■ Margaret Kyle.....	18
■ Valérie Paris.....	19
■ Jean-Patrick Sales.....	21
■ Questions/réponses Modérateur : Pierre Lévy.....	23

LE MOT DU PRÉSIDENT

Résistance aux vaccins et revanche sociale

La maîtrise de l'épidémie au Covid-19 en France passe par la vaccination de la grande majorité des résidents sur le territoire, et probablement par des rappels de vaccination successifs pour le plus grand nombre dans les années à venir. Un nombre encore important de personnes ne se vaccinent pourtant pas et semblent résistantes dans une proportion non négligeable. Les médias sont saturés d'analyses sur les sujets. Les raisons de la résistance sont multiples et font l'objet de nombreuses études académiques en France et en Europe. Nous n'y reviendront pas. Une chose est certaine, à ce jour, le gradient social de la vaccination est fort, les premières données convergent indiscutablement sur ce point.

Essayons d'éviter les réactions épidémiques sur le sujet – et elles me viennent aisément pour être honnête – et regardons les choses avec la nécessaire neutralité axiologique du chercheur en sciences sociales et de l'économiste en particulier. Le gouvernement a décidé d'utiliser la contrainte par le *Pass Sanitaire* pour accélérer la vaccination, avec succès pour une partie des non vaccinés, les procrastinateurs et les indécis pour la plupart. Le risque est de faire finalement peser la contrainte du *Pass Sanitaire* sur les personnes les plus démunies en capital économique, culturel et social.

(Suite page suivante)

ÉDITORIAL

Par leur nature, les produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) relèvent à la fois d'une logique industrielle, marquée par une importante, coûteuse et risquée activité de R&D qui trouve sa finalité dans la recherche de profit, et d'une problématique sanitaire orientée vers la préservation et l'amélioration de l'état de santé de la population. Ce secteur d'activité fonctionne ainsi sur un modèle économique original qui relève d'une logique marchande à l'échelle internationale n'excluant pas cependant une intervention publique particulière et propre à chaque pays. A cet égard, une des questions, ravivée par la crise provoquée par la pandémie de

la COVID-19, concerne la définition de cette régulation publique et en particulier l'articulation d'une politique industrielle et d'une politique de santé adaptées.

Jusqu'en 2019 en effet, la situation française présentait un dispositif qui pouvait sembler assez simple, caractérisé par une séparation nette entre, d'un côté, le recours aux outils de la politique industrielle pour piloter l'activité du secteur des produits de santé,

(Suite page suivante)

Collège des économistes de la santé

CESP – Équipe 1 – Hôpital Paul Brousse
Bâtiment 15/16

16, avenue Paul Vaillant Couturier
94807 Villejuif cedex

Tél.: 06 67 52 04 16

E-mail: sg@ces-asso.org

Site internet: www.ces-asso.org

Directeur de rédaction:

Jérôme Wittwer,
assisté de Denis Raynaud
et Bruno Detournay

Secrétariat de rédaction:

Claire Maugé

IRDES Conception maquette:

Franck-Séverin Clérembault (Irdes),
Anne Evans (Irdes)

Mise en pages:

Franck-Séverin Clérembault (Irdes)
Damien Le Torrec (Irdes)

ISSN: 2266-7857

Tous droits réservés. Les reproductions des textes, graphiques ou tableaux sont soumises à autorisation écrite et préalable du Collège des économistes de la santé.

Le mot du président (suite)

Ce n'est acceptable que si des moyens très importants sont mobilisés pour lever les verrous de la résistance des non vaccinés. Cela peut commencer par outiller les municipalités – le niveau régional, celui des ARS, n'est évidemment pas le bon échelon d'action – les plus concernés par la non vaccination pour mettre sur le terrain des équipes en promotion de la santé pour des campagnes de sensibilisation et d'information au porte-à-porte. Et pourquoi pas des incitations économiques si nécessaire ? On demande de faire preuve de responsabilité collective à des populations socialement dominées. Pas vraiment étonnant qu'elles soient tentées par un symbolique « Allez-vous faire voir ! ». La revanche sociale peut prendre parfois

des détours surprenants. En bon économiste il serait de bonne politique de redistribuer pour partie le gain collectif de la vaccination de tous au profit de ceux qui sont le plus en difficulté.

C'est ma dernière lettre de président du Collège et le thème développé pour l'occasion est aussi un clin d'œil pour saluer la nouvelle présidente du CES, Florence Jusot, familière de ce sujet controversé des incitations économique et des comportements de prévention. Le Collège est en de très bonnes mains !

Jérôme Wittwer

Président du Collège
des économistes de la santé

Cette Matinée thématique du Collège a été organisée en visioconférence le mardi 10 novembre.

ÉDITORIAL, suite...

et, de l'autre, la mise en œuvre des instruments de régulation des dépenses de médicaments dans le cadre de la politique de santé. Ce partage, qui se voulait assez sain, consistait à mettre en place, par exemple, des mécanismes classiques de taxation-subsidation pour favoriser des implantations industrielles ou des activités de R&D, améliorer la compétitivité, ou stimuler la relocalisation de la production. En même temps, il était convenu que l'ensemble du processus d'évaluation et de décision des produits de santé, résultant de cette activité industrielle, en particulier les décisions concernant leur remboursement et leur prix, ne devaient relever que de la politique de santé.

A y regarder de plus près, certes, il y avait bien quelques passerelles entre ces deux logiques, qu'il s'agisse de l'adaptation de la dynamique de baisse des prix ou de l'octroi de « crédits CSIS » en fonction de la localisation des investissements réalisés. Mais il ne s'agissait finalement que d'exceptions à la règle. Progressivement les limites de ce modèle sont apparues avec l'augmentation des situations de pénurie de médicaments, le décrochage de la France dans la dynamique de l'innovation en santé, avant que la crise de la COVID-19 y projette une lumière plus crue. Dès lors, de nombreux acteurs s'interrogent sur la nécessaire révision des modalités d'articulation entre des interventions relevant d'une politique industrielle et celles fondées sur une logique sanitaire.

C'est dans cette perspective que le Collège des Economistes de la Santé a voulu organiser cette matinée thématique à travers deux tables rondes complémentaires. Vous pourrez retrouver le contenu des interventions des différents orateurs et les débats qui ont suivi dans ce numéro de la Lettre du Collège. Ils permettent d'éclairer et de mieux comprendre les évolutions récentes ou en cours dans ce domaine. On se contentera de noter ici que le plan de relance 2020-2022 faisant de la santé l'un des cinq secteurs prioritaires fait largement appel aux outils de la politique industrielle. Néanmoins, le tout récent accord-cadre signé le 5 mars 2021 entre l'industrie pharmaceutique et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) comprend, pour la première fois, un chapitre entier relatif au « soutien aux investissements et aux exportations ». A travers cinq articles présentant toute une série de mesures, on découvre que le prix des médicaments ou les recettes des laboratoires pharmaceutiques pourraient dorénavant être plus largement modulés par des considérations industrielles. S'il n'y a pas là de révolution, on constate une évolution nette dans l'articulation entre politique industrielle et politique de santé ...qui renforce la pertinence de cette matinée thématique.

Pierre Levy,

LEDa[LEGOS], Université Paris-Dauphine,
PSL Research University

LES GRANDS DÉFIS DU MODÈLE ÉCONOMIQUE DE LA PHARMA

Eric Baseilhac

Directeur des Affaires économiques et internationales,
Les Entreprises du médicament (Leem)

Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :

https://www.ces-asso.org/sites/default/les/baseilhac_-_1ere_table_ronde_evolution_du_modele_economique

Le modèle économique de l'industrie pharmaceutique est l'objet de très profondes mutations, à l'œuvre depuis plusieurs années déjà, dont la crise de la COVID 19 sert à la fois de révélateur à la conscience publique et d'accélérateur. Je me propose ici de vous en livrer une vision panoptique, nécessairement superficielle, je vous prie de m'en excuser, dans le temps imparti.

Les mutations les plus structurantes ont lieu sur la chaîne de recherche et développement. 60 % des nouvelles molécules lancées ces dernières années par les « *big pharma* » proviennent, par acquisition ou accords de licence, de *start-ups*. C'en est donc fini du modèle séquencé que nous connaissions jusqu'ici où, à la recherche fondamentale essentiellement académique, succédait la recherche appliquée puis le développement sous l'égide des laboratoires pharmaceutiques. La raréfaction de la production d'innovations thérapeutiques par les grands centres intégrés de recherche des « *big pharma* » vers la fin des années 90 s'est accompagnée de l'émergence de ces petites structures plus agiles, moins standardisées et par voie de conséquence beaucoup plus fécondes, devenues aujourd'hui le modèle dominant de l'innovation thérapeutique. Cette intrusion des *start-ups* dans le modèle est très bénéfique pour les patients : c'est elle qui a ouvert la dynamique sans précédent d'innovations que nous connaissons depuis 2014 avec les nouveaux traitements de l'hépatite C, les immunothérapies anticancéreuses, les thérapies géniques et cellulaires... Mais elle bouleverse la répartition de la valeur et du risque dans la chaîne de R&D. Elle obère la juste part de la recherche fondamentale, sans laquelle rien ne serait possible. Elle introduit un maillon de surenchère capitalistique, entre la recherche fondamentale et le développement, qui n'est pas sans conséquence dans la détermination du prix final des médicaments. Elle laisse aux laboratoires pharmaceutiques la plus lourde partie des coûts (ceux du développement qui représentent 80 % des coûts totaux de R&D) et des risques (50 % des molécules échouent encore à l'issue des essais de phase 3 en oncologie).

Cette fragmentation d'intérêts qui conduit chaque acteur à travailler à la satisfaction de son propre modèle économique appelle, de mon point de vue, une réflexion profonde autour de la cohérence du partage de la valeur et du risque tout au long de la chaîne de R&D.

A l'autre bout du modèle économique se trouve l'accès au patient. Une nouvelle conscience a légitimement émergé du monde « globalisé » dans lequel nous vivons : celle de l'accès universel. Tous les médicaments innovants doivent accéder à tous les patients du monde en même temps. Cette belle exigence n'est pas, là encore, sans conséquence sur le modèle économique de l'industrie pharmaceutique. Elle implique que l'accès aux patients en soit le *primum movens* ; en d'autres termes, que le prix du médicament s'adapte à l'impératif d'accès universel et non l'inverse. Nous avons accouché douloureusement de cette question lors du procès de Pretoria au moment des nouveaux traitements du VIH. Aujourd'hui je pense que l'industrie pharmaceutique peut être fière d'avoir su mettre en place, pour les nouveaux traitements de l'hépatite C par exemple, ou comme ce sera le cas pour les vaccins du coronavirus, des accords de licence ou des politiques de prix différenciés adaptés aux pouvoirs d'achat des pays, qui permettent l'accès des innovations au plus grand nombre.

Comme en contradiction avec cet idéal universel, la pandémie de coronavirus révèle à la conscience politique le sujet de l'indépendance sanitaire dont les intervenants précédents ont beaucoup parlé. Je préfère le terme « d'autonomie sanitaire » tant la question m'apparaît être davantage de l'ordre de la coopération internationale que de celui des frontières. Marie Coris a très justement fait remarquer qu'il fallait probablement relocaliser mais sans démondialiser. Cette industrie, par nature intégrative de toutes les compétences, de tous les savoirs ne peut être que globale. C'est cette dimension planétaire qui la rend si efficace ! La mondialisation des savoirs et des compétences ne s'oppose pas au devoir de penser l'approvisionnement en médicaments des populations en termes géostratégiques. S'il faut penser l'approvisionnement en médicaments essentiels en termes d'autonomie stratégique c'est bien sûr à l'échelle des continents ou des sous-régions continentales qu'il faut le faire. Tous les pays du monde ne peuvent pas se doter de toutes les usines nécessaires à produire tous les produits dont ils auraient besoin. Pour la France, c'est au niveau de l'Europe qu'il nous faut bâtir un cadre pour ces médicaments que nous appelons « MISS », médicaments d'intérêt sanitaire stratégique, dont la liste reste à définir. La plupart de ces médicaments ne sont plus produits en Europe, et notamment en France, pour des raisons clairement iden-

tifiées sur lesquelles nous n'avons cessé d'alerter ces dernières années : leurs prix ne permettaient plus de soutenir l'augmentation des coûts de production résultant du poids des normes et de la fiscalité. Il nous faut inventer un modèle économique qui permette de les ancrer durablement sur notre sol sans compromettre nos exigences sociales et environnementales.

En France, la révision en cours de l'Accord-cadre entre les entreprises du médicament et le CEPS devrait introduire de nouvelles dispositions favorisant l'attractivité des investissements productifs sur le territoire européen et notamment français.

La géopolitique bouleverse le modèle économique de l'industrie pharmaceutique, pas seulement sous l'effet de la COVID. Depuis quelques années, nous voyons l'Europe prise en tenaille entre la Chine et les États-Unis. Je voudrais très rapidement évoquer ce point qui passe à peu près inaperçu mais peut avoir des conséquences profondes sur nos propres systèmes de régulation. D'un côté, les américains qui, il faut bien le reconnaître, financent depuis des années l'innovation mondiale, mettent une pression extraordinaire pour que les prix de leurs médicaments (en moyenne 60 % supérieurs aux prix européens) rejoignent le concert des prix des nations de l'OCDE. De l'autre, la Chine qui, devenant à son tour un pays d'innovation (la courbe des publications chinoises sur les thérapies géniques croise désormais celle des publications américaines), introduit l'attrait des volumes pour faire baisser les prix. Re-basculerons-nous un jour d'un modèle de concurrence par les prix

vers un modèle de concurrence par les volumes ? Nous n'en sommes pas encore là. Mais la cohabitation de ces deux modèles, sous l'injonction d'universalité évoquée plus avant, augure une nouvelle répartition du monopoly pharmaceutique.

Entre ces deux géants, la France a bien du mal à trouver, face aux défis heureux de l'innovation, son modèle de régulation économique. A l'heure des thérapies géniques, une chose est sûre : c'en est fini du concept « *room for innovation* ». Cette idée, qui a prévalu si longtemps, selon laquelle les seules économies générées par les produits matures (baisses de prix, pertes de brevets) suffisaient à financer l'innovation thérapeutique ne tient plus. La pandémie de COVID nous l'a démontré : nous avons payé très cher, en délocalisations, en désindustrialisation, la prouesse d'avoir géré le médicament depuis 2009 à budget quasi constant (23,1 Md€ en 2009 comme en 2019). Relocaliser, permettre l'accès de nos concitoyens à l'innovation, préserver nos produits matures essentiels : il faudra reconstruire un budget médicament, non plus variable d'ajustement, mais fondé sur les besoins fondamentaux de santé publique.

Le modèle économique de l'industrie pharmaceutique est en profonde mutation. L'innovation, l'accès, l'autonomie, les prix... Tout s'offre à être repensé. Nos modèles de régulation aussi. L'ampleur de ces bouleversements, intrinsèques ou géopolitiques, devrait nous garder de tout jugement définitif sur cette industrie et nous inviter à réécrire avec elle un nouveau contrat social, à l'aune de ces nouveaux défis. ■

MISE EN PERSPECTIVE

Marie Coris

*Maître de conférence en Sciences économiques, Université de Bordeaux,
Groupe de Recherche en Économie Théorique et Appliquée (GREThA)*

Je suis enseignante chercheuse à l'Université de Bordeaux, spécialiste d'économie de l'innovation et de géographie productive. J'anime depuis 2 mois un petit groupe d'économistes qui se penchent sur la question de la sécurité sanitaire notamment à l'échelle régionale. On m'a demandé de faire une mise en perspective, une sorte d'introduction à cette table ronde parce que malheureusement je n'ai pas les réponses aux questions que vous posez. Avec les projets qu'on lance j'espère que d'ici quelques mois on aura des pistes à proposer.

Ce que révèle la crise de la COVID-19, du moins ce qu'elle exacerbe, c'est une situation de dépendance, on l'a vu, qu'il s'agisse de médicaments essentiels, ceux inscrits sur la liste de l'OMS, des équipements médicaux ou encore des fournitures médicales à usage unique. La crise de la COVID a révélé et révèle encore les fragilités de la mondialisation des activités de production et des chaînes de valeur globales.

Cette fragilité s'est traduite par des ruptures majeures dans la fourniture des biens de santé essentiels. On a parlé des masques, des respirateurs, des menaces sur le paracétamol etc. Mais attention, je crois que tout le monde est d'accord, ces problèmes d'approvisionnement ont été révélés au grand public mais ils sont loin d'être nouveaux ou spécifiques à la situation de la crise sanitaire. Des ruptures récurrentes sont constatées depuis des années, notamment dans des médicaments essentiels, y compris dans des périodes dites « normales ». Dans cette situation on y voit le résultat de 4 décennies de mondialisation et elle n'est pas propre au secteur de la pharmacie ou de la santé plus généralement, elle est commune à l'ensemble des secteurs industriels voire désormais des services. Elle relève du cadre général du capitalisme qui tient notamment à la réduction des barrières tarifaires et non tarifaires dans le cadre de l'OMC, tout cela couplé à la baisse des coûts de transport. Cela amène les firmes à se localiser ou à s'approvisionner dans les pays où les

coûts de production sont les plus avantageux. Cela est particulièrement vrai pour les médicaments dits matures ou les médicaments génériques, c'est-à-dire sur lesquels les droits de propriété intellectuelle ne portent plus puisque dans ces productions-là c'est la compétitivité « coût » qui prime.

Dans le cas particulier du médicament, il faut ajouter à ce constat deux paramètres à l'équation plus générale :

- Tout d'abord il y a la politique des prix bas du médicament. En France il a eu pour effet immédiat de réduire d'autant plus les marges de l'industriel et l'a poussé davantage à aller s'approvisionner ou produire là où les coûts de production sont plus avantageux.
- Ensuite il y a le fait aussi que l'industrie pharmaceutique est un secteur très fortement financiarisé avec d'énormes rentabilités, il ne faut pas les ignorer, elles sont très importantes. Mais il y a un jeu. Les investisseurs vont accepter de supporter le risque d'une innovation très incertaine bien que fortement rémunératrice en cas de succès, mais au prix d'une demande de rentabilité très forte sur les productions matures.

Tout ceci conjugué fait que l'argument du coût de production devient d'autant plus pesant, même si ce n'est pas le seul à expliquer les délocalisations des approvisionnements ou des localisations dans les pays émergents. En effet une partie de ces localisations provient tout simplement du fait que certains pays comme l'Inde ou la Chine et plus généralement les émergents, il ne faut pas oublier le Brésil, sont des marchés où la demande est en croissance forte. Par conséquent, délocaliser la fabrication des productions dans ces pays assure aussi une manière de se rapprocher de ces débouchés et de cette demande.

On connaît le résultat : on s'est mis dans une situation de dépendance dans laquelle le risque de rupture est d'autant plus important que le risque que le nombre de fournisseurs dont on dépend est faible. Dit autrement, cela a souvent été repris, il suffit d'un petit problème dans une usine pour que notre marché soit directement impacté.

Face à ce constat et d'autant plus dans le contexte de la crise sanitaire, quelles sont les pistes qui ont été proposées et pourquoi ?

Plusieurs pistes d'action ont été évoquées, depuis la simple plateforme de signalement qui était dans le Plan Santé de juin 2019 jusqu'à la relocalisation de la production des principes actifs, en passant par la constitution de stocks, ce qui fait actuellement l'objet d'un décret. La relocalisation étant perçue comme le meilleur garant d'indépendance, elle est la piste qui semble être privilégiée, du moins dans les annonces des mesures récentes.

Effectivement, le coût n'est pas la seule raison à ces délocalisations au sens général, y compris en termes d'approvisionnement. Mais cela reste néanmoins l'un des principaux facteurs de compétitivité. Pour une relocalisation,

c'est-à-dire une reconquête d'une certaine dose d'indépendance, le premier impératif serait donc de combler ces écarts de coût de production. Pourquoi ? Pour inciter les entreprises à rapatrier une partie de leur production. Là, il y a deux leviers qui sont mobilisables, en amont ou en aval :

- En amont il s'agit de mobiliser ou d'adopter des mesures fiscales incluant des subventions qui visent à réduire le coût d'entrée pour inciter à la production. Cela ne va pas sans poser d'autres questions en termes environnementaux, de chimie etc. Mais pour l'instant c'est la solution qui semble être privilégiée dans le Plan de Relance.
- Le deuxième levier dont on pourra peut-être discuter c'est qu'en aval l'État peut aussi agir sur le prix du médicament. C'est ce qui est sans cesse répété par les industriels et notamment par leur syndicat, par exemple le Leem.

On peut donc répercuter l'augmentation du coût de production, l'écart de ce coût, dans le prix de vente final et agir ainsi sur le prix du médicament. Cependant il nous semble là que ce serait peut-être une fausse « bonne idée ». Parce que si le prix de vente augmente, pourquoi ne pas bénéficier toujours de l'écart du coût de production existant pour augmenter les marges ? Qu'est-ce qui garantit un rapatriement, et non pas un jeu encore plus important sur les marges ? D'un autre côté une question se pose, notamment dans notre système. Il faut se demander qui va assumer cette augmentation des prix. Les patients ? Les systèmes de santé ? Il y a une ambiguïté sur cette question. Reste que dans les règles du jeu de notre mondialisation, la relocalisation ne peut pas et ne pourrait pas se penser sans une aide de l'État pour pallier justement ces différentiels de coût.

Il s'agit d'une stratégie plutôt réactive qui vise la gestion de crise, voire celle des pénuries. Il ne s'agit pas d'une stratégie réellement proactive. Finalement, la question ne se résume pas à faire le postulat de la nécessité de la relocalisation. Il faut se poser la question de comment ? Qu'est-ce qu'on veut et qu'est-ce qu'on peut relocaliser ? Quels sont les leviers et les moyens d'action sur lesquels on peut agir pour poser la question de l'indépendance sanitaire ? Si une piste pourrait être de changer les règles du jeu, la question est de savoir à quel échelon de la politique industrielle peut-on envisager un changement des règles du jeu qui nous ont conduits dans cette situation de dépendance.

Cela suppose un volontarisme politique ou industriel. En même temps, il y a deux échelles principales. Les échelles industrielles françaises et européennes. Il s'agirait d'un retour à une forme de souveraineté ou de sécurité sanitaire qui impliquerait de mettre en cohérence la politique industrielle avec la politique de santé et le régime d'insertion internationale, dans une articulation entre les différentes échelles de la politique industrielle. Ce serait donc national, européen et, dans une moindre mesure, régional.

Il y a beaucoup de pistes qui sont évoquées à ces différentes échelles, mais avant même de penser à l'articulation de celles-ci il faut bien pointer un peu les contradictions. Si l'on commence par l'échelle de la France, le repli nationaliste n'est évidemment ni souhaitable ni possible. Il y a plusieurs arguments qui s'opposent à cette idée d'indépendance au niveau national. On peut penser à une piste qui est souvent évoquée, c'est la production publique qui poserait la question de la nationalisation voire de la prise de participation majoritaire par l'État dans le capital des entreprises aidées. Sauf erreur de ma part, cela ne semble pas faire partie des mesures annoncées. Évidemment, ces pistes pourraient présenter un certain nombre d'avantages : le contrôle et l'orientation de la production, la réduction du degré de dépendance, notamment dans la négociation des prix, degré de dépendance aux firmes *leader* bien sûr, voire le fait d'éviter certains cas de problèmes d'approvisionnement ou de pénurie. Mais il n'y a pas de miracle à attendre d'une telle solution parce qu'il faudrait d'abord s'assurer que le contrôle soit effectivement exercé et que l'implication de l'État ne soit pas juste réduite à une détention de capital.

Ensuite, force est de constater également que la nationalité des firmes pharmaceutiques est une question complexe puisque celles-ci n'ont pas de nationalité, elles sont multinationales. Par exemple Sanofi a des usines dans 36 pays et seulement 1/4 des emplois sont localisés en France. La question de la nationalité pose donc un problème. De plus un obstacle important subsisterait de toute façon : toute nationalisation ou toute prise de contrôle serait considérée comme une aide de l'État, et elle ferait donc l'objet de remontrances très importantes de la part de la Commission européenne. Il s'agirait en effet d'un cas de distorsion de concurrence majeur.

Derrière tout cela, le principal problème est que, même si c'était possible, la taille du marché est de toute façon beaucoup trop petite. À l'échelle de la France on ne peut pas penser à l'indépendance. Une production nationale exclusive n'est pas envisageable pour un petit marché comme la France, que ce soit du côté des médicaments ou même des produits de santé ou des dispositifs médicaux. Les débouchés sont insuffisants.

En même temps le repli nationaliste n'est pas une solution parce que la mondialisation n'a pas que des désavantages, bien au contraire. Le repli nationaliste serait « suicidaire ». Pourquoi ? Parce qu'à la question de la fabrication qui déjà rend impossible toute indépendance il faut aussi ajouter celle de l'innovation. Il serait illusoire de croire qu'une ou plusieurs firmes pourraient couvrir le développement de l'ensemble des médicaments. On est très dépendant du reste du monde et c'est très bien. Les découvertes et les innovations sont majoritairement réalisées hors de France, la recherche comme l'innovation étant des processus mondiaux. D'ailleurs, on le voit aujourd'hui avec les annonces sur les pistes possibles d'un vaccin contre la COVID-19.

Ne soyons pas non plus pessimistes parce que sur un plan industriel il faut tout de même rappeler que la France n'est pas dépourvue d'atouts importants pour reconquérir une dose d'autonomie en matière de santé. On a toujours une balance excédentaire en matière pharmaceutique. On a un niveau de qualification de la population élevé et il constitue encore l'un des premiers marchés pharmaceutiques mondiaux. Cela pourrait permettre d'avoir des marges de négociation pour attirer des industriels ou développer des productions endogènes.

Si la taille du marché au niveau de la France pèse assez peu, la solution européenne est souvent arguée mais là aussi se posent un certain nombre de problèmes. En l'état des traités, on est un peu dans une impasse pour trouver une politique industrielle vraiment communautaire, bien qu'à l'échelle de l'Europe la question pourrait se poser différemment justement en raison de la taille du marché. Là, on pourra avoir une indépendance possible. On retrouve ici plusieurs arguments à l'appui. L'un des premiers est de s'inspirer des stratégies des émergents, en particulier l'Inde et la Chine où l'accès au marché est lié à des négociations de production sur place. C'est une piste mais dans le même temps cela reste contraire au droit de la concurrence européen en l'état actuel des traités. Mais la tentation des labels made in France ou made in Europe comme matière de favoriser les productions locales pourrait être réfléchi, mais il faudrait une volonté pour s'en saisir et s'inscrire dans le long terme. Dans ce cas, une action sur la réglementation est une option avancée. En effet, elle est à la fois un facteur de délocalisation. C'est ce qui a entraîné un certain nombre de localisations lointaines, on va là où la réglementation est plus souple, notamment en matière environnementale. Mais cela peut aussi jouer en tant que facteur inverse de relocalisation. On peut penser à l'extension des normes environnementales à l'entrée, la taxe carbone par exemple ou pourquoi pas les taxes sur le travail des enfants.

Dans un contexte de crise sociale et environnementale c'est une piste qui pourrait être prometteuse et qui devrait donc être réfléchie. On ne limiterait pas la question à celle de la politique industrielle du secteur de la pharmacie et du médicament mais on engagerait une réflexion mêlant politique sanitaire et politique environnementale. Il resterait cependant plusieurs barrières. L'harmonisation fiscale, sociale, des systèmes de prix et de remboursement des médicaments, par exemple ou encore le fait que dans les pays les politiques en matière de santé sont principalement nationales et que les états restent en concurrence pour attirer les firmes sur leur territoire. Tout cela peut se réfléchir mais il faudrait une nouvelle construction, peut être européenne.

C'est un constat un peu pessimiste mais pas forcément. En réalité, la question qui se pose notamment est celle qui a été posée par la « nationalisation ». Il s'agit du statut du bien de la santé. Quel est-il ? On le traite aujourd'hui comme un bien privé avec les mêmes règles. Peut-être faudrait-il penser en termes de bien commun. Pour finir

par un clin d'œil d'économiste, rappelons également que la santé est doublement un facteur de croissance en tant que facteur de production. Les modèles de croissance endogène ont bien montré que la santé des individus est un facteur de production au même titre que l'innovation.

C'est donc important. Dans le même temps, il s'agit évidemment d'un secteur de production en tant que tel où l'on va retrouver l'importance de l'innovation et peut-être des opportunités endo-industrielles. ■

COMMENT FAIRE FACE À LA PÉNURIE DES PRODUITS DE SANTÉ ?

Noël Renaudin

Co-coordonnateur du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS)

Je crois que le sujet n'est pas le problème de l'attractivité du territoire de façon générale sur l'industrie et sur les industries de santé, c'est un problème qui mérite en soi qu'on s'y penche, mais qui n'est pas celui qui a été révélé et amplifié par la crise. Ce n'est sans doute pas non plus celui plus général du modèle économique des industries de santé et notamment de l'industrie du médicament. En réalité, il s'agit plus spécifiquement du problème des pénuries et des ruptures. C'est à propos de cela que surgit la question de la « souveraineté », de « l'indépendance » ou de « l'autonomie » sanitaire, on appellera cela comme on veut.

Je pense que ce problème se pose sur un tout petit nombre de produits et c'est important pour la solution. Ce n'est pas une question qui date de la crise COVID, elle est posée depuis plusieurs années maintenant. Je crois qu'il est utile de rappeler que les produits en pénurie, qu'il s'agisse des anciens anticancéreux, de quelques antibiotiques ou de temps en temps des vaccins, sont des produits qui représentent de très petites sommes dans la dépense de santé. Leurs chiffres d'affaires en France et ailleurs sont sans commune mesure avec celui des grandes innovations dont on parle. Donc cela représente très peu d'argent.

Dans une perspective qui me paraît être essentiellement celle que M. Vicard a appelée « l'autonomie stratégique », un des éléments du problème se situe sur des médicaments de peu de valeur afin de ne pas être coincé soit par des ruptures d'approvisionnement soit par des incidents divers. Pour résoudre cette difficulté il me semble qu'il y a un certain nombre de préalables stratégiques à imposer, je fais référence ici à la façon dont était présentée la table ronde.

À mon avis, le premier préalable stratégique est le fait que les médicaments ne peuvent être produits que par les entreprises du médicament. S'il était possible de produire des médicaments dans un système d'économie mixte je crois que cela se saurait. Aucun pays au monde ne le fait, et à mon avis la France et l'Europe ne le feront pas davantage. Personne ne sait faire mieux que l'entreprise privée pour ce qui est de produire du principe actif,

de façonner des médicaments ou de fabriquer des comprimés.

En songeant à la perspective de la relocalisation, le deuxième préalable stratégique est qu'aucune entreprise ne peut se lancer dans la production d'un médicament si elle n'est pas assurée de pouvoir équilibrer cette activité sur la durée. Je suis d'accord avec Éric Baseilhac pour dire qu'on ne doit pas considérer que le prix est l'alpha et l'oméga de l'équilibre financier des entreprises, néanmoins c'est le plus important. Aucune entreprise ne peut songer à lancer la production d'un médicament, à conserver la validité de l'AMM, si elle n'est pas assurée de gagner sa vie sur la durée.

En pensant à toutes les formules de subventions à l'investissement auxquelles on a pu songer, d'aide au démarrage, d'amorçage pour aider les entreprises à se relancer dans la production de produits en pénurie, je crois que ces méthodes n'ont aucune chance d'aboutir. En préparant cette réunion, je relisais la résolution de l'Assemblée nationale française du 7 août. Le point 8 dit qu'elle « souligne la nécessité d'exiger de la part des entreprises du secteur privé, en contrepartie des aides financières qui leur seront accordées dans le cadre des projets importants d'intérêt européen commun, des garanties touchant à la localisation de la production et la sécurité de l'approvisionnement du marché européen ». Je pense que c'est vraiment une très mauvaise manière d'envisager les choses. Il n'y a aucune chance qu'une entreprise accepte d'être aidée à démarrer une production quelconque et à s'engager à localiser sans avoir de garantie sur la durée.

C'est là que je me permets d'exprimer un certain pessimisme sur la façon dont ces choses vont pouvoir avancer malgré les annonces faites régulièrement. D'ailleurs, elles sont faites depuis plusieurs années sans qu'on avance beaucoup. Dans un pays comme la France mais pas seulement parce que l'Europe commence à lui ressembler sur ces sujets-là malheureusement, la confiance que peut avoir l'industrie dans les engagements pris par les gouvernements est devenue plutôt faible, pour des raisons que l'on peut comprendre. Par conséquent, au-delà de

la grande complexité du problème lorsqu'il s'agira de commencer à songer sérieusement à la relocalisation de la fabrication de médicaments probablement en Europe plutôt qu'en France, je pense que les préalables dont on

doit s'assurer, et à mon avis ils sont loin de l'être, tiennent à l'assurance que peuvent avoir les entreprises que ce qu'on leur dira sur la pérennité de leur production sera fiable. ■

POLITIQUE INDUSTRIELLE ET POLITIQUE DE RELOCALISATION

Vincent Vicard

*Économiste, Responsable du programme Analyse du commerce international,
Centre d'études prospectives et d'informations internationales (CEPII)*

Étant spécialiste des questions de commerce international et de localisation des activités des multinationales, mais pas du secteur de la santé, je vais donc faire une présentation plus générale sur ces problématiques, dont plusieurs dimensions sont plus pertinentes pour les produits de santé.

Je voudrais me concentrer sur les objectifs qui sont assignés à une politique industrielle ou à une politique de relocalisation. Depuis la crise sanitaire, on a une volonté très clairement exprimée de relocalisation de la production industrielle ou de réindustrialisation de manière un peu plus large que le cas très spécifique des relocalisations. Elle apparaît aujourd'hui comme une évidence politique sur laquelle je voudrais revenir parce que cette volonté de relocalisation implique des interventions coûteuses. S'il y a eu un processus de délocalisation ou de localisation à l'étranger des activités en général, et dans le secteur de la pharmacie en particulier, c'est que cela répond à des stratégies de réduction des coûts des multinationales. Par conséquent, pour aller à l'encontre de ces déterminants de la localisation des activités il faut des politiques coûteuses qui impliquent des transferts en faveur des entreprises. Dans le Plan de relance du gouvernement on trouve par exemple la baisse des impôts de production qui doivent être financés et qui impliquent de fait des transferts en faveur des entreprises. Je voudrais rappeler que ces transferts en faveur des entreprises sont assez massifs. Des politiques ont été mises en place depuis deux décennies notamment sur le coût du travail, des exonérations de cotisations sociales dont le Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE) qui représentent au total quelques 60 milliards d'euros par an de dépenses fiscales en 2019. Ce serait donc un montant non négligeable. Pour les impôts de production on parle de 10 milliards d'euros de réduction des impôts de production par an de manière pérenne. Ce sont donc des interventions coûteuses.

On peut imaginer d'autres types d'intervention comme le fait de privilégier la production nationale par des droits de douane marqués par une préférence pour la production nationale mais qui finalement impliquent aussi une augmentation de coûts pour les consommateurs domestiques.

Etant donné le coût de ces interventions, il faut se poser la question des objectifs qu'on assigne à la politique industrielle ou de relocalisation. Il me semble qu'il y a trois types d'objectifs qui peuvent être distingués et qui appellent aussi à des politiques qui seraient différentes. Il me paraît important de les spécifier. Le premier c'est l'autonomie stratégique ou le fait de considérer de manière différente des produits critiques. On sort de la question de la valeur ajoutée mais on voudrait avoir une approche qui est peut-être hors marché sur ce type de produits qui ont une valeur en dehors de la valeur ajoutée créée sur le territoire national. Le deuxième est la question de l'équilibre extérieur et la troisième est celle des externalités liées à l'industrie et à la production industrielle en particulier.

L'autonomie stratégique

De manière évidente sur la question de l'autonomie stratégique, la crise sanitaire a mis en lumière la dépendance française pour un certain nombre de produits de santé, et pas seulement d'ailleurs. On en a aussi parlé pour les questions automobiles des chaînes de valeurs et des chaînes de d'approvisionnement de manière plus large, notamment en provenance de Chine, dans la première partie de la crise sanitaire avant son extension au niveau mondial. Cela pose la question des fragilités liées à la production lointaine de certains produits. C'est ce qu'on appelle les chaînes de valeurs mondiales, le fait qu'on fragmente la production d'un même bien dans différents lieux. De ce point de vue-là, il est intéressant de séparer deux types de fragilité, en distinguant les questions de résilience de celles de robustesse des chaînes d'approvisionnement.

La résilience des chaînes d'approvisionnement est le fait de pouvoir remettre en place des chaînes d'approvisionnement après un choc. Après celui qu'on a connu dans le cas de la crise sanitaire et la fermeture de frontière, on se pose la question de savoir dans quelle mesure ces chaînes d'approvisionnement sont capables de se remettre en place. On l'a vu dans certains secteurs, par exemple celui de l'automobile, il y a eu un arrêt presque complet de la production en mars et avril et une reprise très rapide de la production à partir de mai. Elle était

presque retournée à son niveau d'avant crise à l'été, alors qu'on a des chaînes de valeur extrêmement complexes qui rassemblent plusieurs milliers de fournisseurs dans ces chaînes de valeur.

La deuxième question qui, à mon avis, intéresse beaucoup plus l'industrie de la santé et du médicament est celle de la robustesse des chaînes d'approvisionnement. C'est le fait de pouvoir continuer à produire et à s'approvisionner pendant que la crise est en cours. Il s'agit d'une question relativement différente de celle de la résilience c'est-à-dire de pouvoir remettre en route des chaînes d'approvisionnement. Je pense que c'est la question de la robustesse qui est davantage posée ici, le fait de ne pas être confronté à des ruptures d'approvisionnement de mise à disposition des médicaments ou des produits de santé.

Deuxième type de fragilité qui me semble importante et qui a aussi été révélée, c'est la concentration de la production au niveau mondial sur certains secteurs, encore une fois dans le but de réduire les coûts et de pouvoir bénéficier d'économies d'échelle. Finalement la concentration de cette production n'est pas forcément extrêmement importante en général mais sur certains produits elle peut l'être. Cette concentration de la production au niveau mondial a aussi une dimension géographique régionale et elle concerne beaucoup la Chine. Pour vous donner un exemple, si l'on considère la part des importations françaises pour lesquelles un seul pays exportateur représente plus de 50 % des exportations mondiales tous pays confondus, on s'aperçoit que cela représente entre 5 et 6 % de la valeur des importations françaises. Les 2/3 de ces importations proviennent de Chine. C'est le cas pour un certain nombre de principes actifs dans le secteur de la santé, mais pas seulement. Cette question de la concentration de la production et du pouvoir de marché de certains producteurs est très spécifique à la Chine. A mon avis cela pose donc une question spécifique dans le cadre de notre commerce avec la Chine pour les produits considérés comme critiques.

Pour finir sur ces questions d'autonomie stratégique, cela pose aussi la question de la criticité des produits. Dans quelle mesure certains produits sont-ils nécessaires pour assurer la capacité de l'État à exercer ses missions ? Dans ces cas-là on revient vers un certain nombre de logiques qui guident les politiques dans certains secteurs, par exemple la défense, l'énergie, l'agroalimentaire. Les politiques mises en place dans ces secteurs peuvent les faire sortir des pures logiques de marché et leur imposer des logiques qui sont différentes. Dans l'agroalimentaire c'est la sécurité alimentaire, la sécurité sanitaire. Dans le secteur de l'énergie on a aussi des politiques de stocks stratégiques. Dans la défense il y a des règles de l'Organisation Mondiale du Commerce qui ne s'appliquent pas à ce secteur, avec une volonté de localisation sur le sol national de façon à maintenir une autonomie stratégique en cas de conflit notamment. On sort certaines activités des logiques générales du marché car elles sont spéci-

ifiques, elles concernent des produits critiques nécessaires à l'État afin qu'il exerce ses missions.

Au-delà, sur ces productions critiques se pose la question du besoin d'une production sur le sol national : existe-t-il des politiques alternatives, par exemple la constitution de stocks ou la diversification des sources d'approvisionnement ? Par ailleurs se pose la question des risques spécifiques (catastrophe naturelle, risque sanitaire, conflits politiques, etc.) liés à un pays ou une région, qui définissent les coûts potentiels de la dépendance à des productions originaires de ces pays. Ces dimensions doivent également être prises en compte. Elles le sont par exemple dans le secteur de l'énergie ou des matières premières, avec la constitution de stocks stratégiques ou l'identification et le suivi des risques de ruptures d'approvisionnement liés à certaines matières premières critiques (notamment certaines terres rares).

Enfin, une dernière dimension importante est liée à la fragmentation de la production. Il s'agit de l'identification des maillons critiques de la chaîne de valeurs. Pour reprendre l'exemple des masques chirurgicaux, le maillon critique qui semble avoir émergé est celui des matières filtrantes, le *meltblown*. Si l'on veut avoir une politique industrielle de relocalisation et que l'on considère qu'il y a effectivement la nécessité d'une base de production sur le sol national, ce produit sera le maillon critique.

A mon avis, il y a un exercice de veille et d'identification à faire, non seulement des produits mais aussi des maillons critiques de la chaîne de valeur, avant de définir une politique visant à renforcer l'autonomie et l'indépendance sur certains produits, aujourd'hui et dans une démarche prospective pour les crises futures.

L'équilibre extérieur

Un autre type d'objectifs de politique industrielle est la question de l'équilibre extérieur. Je pense qu'il est toujours important de rappeler une évidence : on n'exporte pas vers la planète Mars. Tout le monde ne peut donc pas être exportateur net au niveau mondial. Eventuellement il y a une logique à favoriser certaines parties du secteur industriel puisque ce sont les principaux secteurs échangeables mais il n'empêche qu'au niveau d'un pays, quand on veut exporter plus, cela signifie qu'un autre pays ou un autre secteur au sein du pays va exporter moins. La question est posée pour l'industrie de santé. Les chiffres montrent que la France reste excédentaire sur le secteur de la santé au sens large. Elle l'est davantage sur les produits pharmaceutiques mais elle est déficitaire sur les autres composantes identifiées.

Cependant, si l'on pose la question de la relocalisation ou de la production sur le territoire national, celle de la structure sectorielle se pose aussi. Est-ce que cela veut dire qu'on envisage de moins exporter certains médicaments aujourd'hui excédentaires vers le reste du monde ? Est-ce que l'on considère que d'autres secteurs,

Table ronde 1

Vincent Vicard

dans le cas français le luxe ou l'aéronautique, seraient moins exportateurs ? Ces questions-là me semblent assez fondamentales.

Se pose aussi celle de savoir « vis à vis de quel partenaire ? ». Il faut se rappeler que de manière générale l'Union Européenne est excédentaire vis-à-vis du reste du monde. Elle exporte plus qu'elle n'importe. C'est une situation qu'il ne faut pas considérer comme donnée. A terme, *a priori*, il n'y a pas de raison fondamentale pour que l'Union Européenne soit exportatrice nette c'est-à-dire qu'elle produise plus qu'elle ne consomme. Si l'on veut favoriser le secteur de la santé, il faut aussi se poser cette question au niveau agrégé.

Les externalités

Sur les externalités du secteur industriel il faut souligner certaines externalités spécifiques à la production industrielle sur le territoire. De manière générale l'industrie représente une part déclinante de l'emploi dans les pays riches. Il y a tout de même des différences qualitatives par rapport au reste de l'économie qui méritent d'être soulignées.

Sur le marché du travail ce sont des activités qui sont relativement plus présentes dans les bassins d'emploi moins densément peuplés, avec des rémunérations en moyenne plus élevées pour les salariés peu diplômés ou

avec des diplômés intermédiaires. Ce sont des dimensions qui sont importantes.

Une autre dimension souvent citée est la question de l'innovation. Le secteur industriel manufacturier représente 70 % des dépenses de R&D en France en 2017. De ce point de vue-là, une des dimensions qui paraît importante dans le secteur de la pharmacie et de la santé en général ce sont les interactions locales entre les activités de R&D et les productions manufacturières. Pour un certain nombre d'activités il est difficile de conduire des activités de R&D d'innovation sans avoir une proximité locale avec de la production manufacturière. La question se pose vraiment en France qui a une vision complètement séparée des deux choses avec un crédit impôt recherche extrêmement généreux qui vise à favoriser les activités de R&D sans pour autant cibler les interactions avec les productions manufacturières. Pourtant, pour beaucoup d'activités on a besoin de production manufacturière pour faire de l'innovation. Réduire la délocalisation, relocaliser, peut avoir un impact sur la capacité d'innovation dans le futur. Je pense que ces interactions entre innovation et production manufacturière au niveau local, au niveau des bassins d'emploi, c'est un des instruments, et de manière plus générale l'ancrage des entreprises multinationales dans leur bassin d'emploi est un des instruments qu'il faut penser et mobiliser dans la perspective d'une politique industrielle. ■

TABLE RONDE 1 : PROCÈS-VERBAL DES QUESTIONS/RÉPONSES

Modérateur : Nora Moumjid et Hans-Martin Spath

Maîtres de conférence en économie de la santé, Université de Lyon 1

Modérateur : On commence par cette question : « Quid des modèles comme en Inde avec production publique des médicaments essentiels ? » Comme l'a dit Noël Renaudin la production des médicaments est clairement de l'ordre des laboratoires privés. D'abord M. Renaudin et ensuite les autres intervenants au fur à mesure.

N. Renaudin : Ce que je constate c'est que, la question a été notamment soulevée par M. Vicard, l'argent nécessaire pour la production des médicaments essentiels est à mon avis une question secondaire dès l'instant qu'on concentre la question posée sur l'autonomie stratégique avec les médicaments essentiels, parce qu'encore une fois il y a peu d'argent et relativement peu d'écart de coût de production selon les pays. Les écarts de coût de production à production égale entre l'Inde, la Chine et la France sont en réalité, une fois qu'on a retiré le problème du foncier et de la construction des usines, relativement faibles. L'industrie pharmaceutique est une industrie qui consomme très peu de main d'œuvre, de la main d'œuvre certes très qualifiée mais peu nombreuse. On

sait depuis longtemps maintenant que les écarts de coût entre la France et même l'Inde, encore une fois je dis « à production égale », ne sont pas considérables et sont, en toute hypothèse, beaucoup plus faibles que la marge du coût global pour une société notamment pour l'assurance maladie en France ou pour le système de santé allemand ou britannique. Ils sont beaucoup plus faibles que les écarts que l'on peut accepter sur les grandes molécules innovantes, c'est le jour et la nuit. On accepte de dépenser 200 millions d'euros par an pour un médicament innovant du cancer, presque sans y songer, alors que les anti-cancéreux d'autrefois, dont on regrette la pénurie aujourd'hui, ça se compte par millions ou par dizaines de millions mais pas plus.

Donc je ne crois pas qu'il y ait un avantage technique ou stratégique à faire prendre en compte la production par des entités publiques ou semi-publiques, d'autant plus que nos modèles économiques ne sont pas comparables. Je pense qu'il est difficile de faire coexister dans nos pays européens des éléments d'industries enrichies

ou d'industries tenues par l'État avec un système général où la production est confiée au privé. Premièrement je n'y crois pas et deuxièmement je n'en vois pas l'intérêt. Parce que ce serait plus onéreux à mettre en place que de la confier à des gens dont c'est le métier.

Modérateur : Merci beaucoup Noël Renaudin pour cette réponse. Est-ce que les autres intervenants souhaitent compléter ?

E. Baseilhac : Je veux bien s'il vous plaît compléter les propos de Noël Renaudin que je partage évidemment mais peut-être pour rajouter une nuance. Je ne veux pas rentrer dans le débat production étatique *versus* production privée, j'ai évidemment une opinion là-dessus, j'appartiens au monde du privé dont je suis le témoin intérieur, qui est un monde d'une efficacité extraordinaire auquel on peut reprocher par ailleurs beaucoup de choses mais qui en matière de savoir-faire et de production a fait ses preuves, et cette question est politique. Non, je voudrais plutôt apporter une nuance qui complète un peu la réflexion de Noël Renaudin sur l'idée qu'en matière de produits matures qui sont des produits à très bas coût, à très bas prix, ce qui fait basculer souvent la pertinence d'un maintien de production en France ou sur le continent européen *versus* une délocalisation se joue à quelques centimes. Mais ces centimes sont importants.

Ce qui a beaucoup fait basculer ces quelques centimes ces dernières années c'est le poids des normes. Je ne dis pas ça en les regrettant, les normes environnementales sont très importantes, il ne s'agit pas de rabaisser nos normes pour être tentés vers un nivellement vers le bas, c'est plutôt l'inverse qu'il faut plutôt opérer d'un point de vue international. Mais les normes environnementales ont joué un rôle dans le modèle économique des produits matures extrêmement important. La sérialisation s'est rajoutée à cela, ce n'est pas un coût négligeable. Ce n'est pas un coût négligeable pour les produits matures, ce n'est pas un coût négligeable pour les PME et puis prochainement, mais là encore ce n'est pas pour le critiquer, c'est juste un constat, mais l'obligation de stockage qui est motivée elle-même pour lutter contre les pénuries va représenter un certain coût. Donc vous voyez ça se joue à quelques centimes et ce n'est pas le fait de produire qui devient coûteux, ce sont les standards de production qu'imposent, et à juste titre, des continents comme le continent européen.

Modérateur : Marie Coris souhaitez-vous réagir ?

M. Coris : Peut-être très rapidement effectivement, je partage bien sûr ce qui a été dit et ce n'est pas une opposition production privée ou production publique. Je crois que c'est ce qu'on veut arriver collectivement avec l'ensemble des parties prenantes à un peu dépasser, peut-être faire évoluer, sous la question du bien commun. Mais il y a une véritable question qui est posée, et que certains de mes collègues posent assez souvent, c'est celle de la politique des produits matures qui souffrent

d'un défaut de politique justement industrielle ou de soutien puisque, comme cela a été rappelé, même si ces écarts de production sont très faibles au final chaque centime d'euro pèse et compte.

Donc on doit se poser la question des productions des médicaments sur lesquelles il n'y a plus aucun droit de propriété intellectuelle. Est-ce que le stock est une solution ? Ou alors des stratégies un peu plus proactives ? Ou une production publique ? Ou une relocalisation ? Il faut vraiment se poser la question : qu'est-ce qui garantit l'indépendance ou l'autonomie ? C'est en travaillant ensemble et surtout pas dans l'opposition qu'on pourra formuler des pistes d'action qui seraient « profitables » à tous et en particulier en matière de santé publique.

Modérateur : Merci Marie d'avoir commencé à répondre à une autre question sur le chat comme Noël Renaudin et Eric Baseilhac l'avaient déjà fait aussi. Je crois que Noël Renaudin souhaite répondre ?

N. Renaudin : Juste un mot. Les produits matures c'est une question ancienne pour moi qui travaille depuis longtemps dans ce secteur. Il y a 20 ou 25 ans, Sanofi qui avait quelques difficultés pour trouver de nouveaux médicaments s'était dit « on va se mettre sur les produits matures ». Ils avaient rassemblé un beau catalogue de produits matures, ils en avaient racheté ici et là puis ils ont abandonné car la pression du prix était telle que ce n'était plus rentable. Je voudrais rappeler aussi qu'il y a 25 ans le Royaume Uni n'avait plus un fabricant de génériques sur le territoire, et ce pour quelques centimes. Eric Baseilhac a raison de rappeler que la normalisation joue son rôle, un rôle important là-dedans. Mais quand même.

Ce que je crois c'est que les solutions sont complexes. Cela dépend s'il existe une pénurie sur le principe actif ou sur le façonnage, ou les deux. On peut stocker du principe actif peut-être plus facilement que des boîtes de médicaments, c'est moins onéreux. Il y a des choses qui sont rapatriables et d'autres qui ne le sont pas. La diversification ne passe pas forcément par l'implantation sur le sol français. Les solutions sont complexes.

Ce qui me paraît important de rappeler en essayant de faire consensus c'est qu'aborder ces solutions complexes qui demande du travail et de l'énergie ne peut pas se faire de façon incantatoire en disant « il faut localiser, il faut localiser ». C'est la raison pour laquelle je parlais de « préalable stratégique ». Je pense qu'on gagnerait beaucoup à aborder ces questions complexes avec la conscience que si l'on s'en tient à la question d'indépendance stratégique sur les produits en pénurie/à risque, on ne parle pas de sommes énormes. Et que deuxièmement chacun son métier. Il y a des capacités de production considérables en Europe, un peu moins maintenant en chimie fine mais énormément en pharmacie, en chimie de synthèse et en façonnage. Les capacités de production et les compétences en Europe sont considérables. Donc si on se donnait un peu de mal il y aurait des solutions. Le problème c'est que pour l'instant, je le dis avec un peu

d'amertume, à mon avis il n'y a pas eu de commencement de mise en œuvre nulle part.

le premier Ministre m'avait demandé de préparer avec Vincent Lidsky en 2018 le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). Il y avait dans le dernier CSIS un certain nombre de mesures que nous avons proposées et qui avait justement cet objectif. Elles avaient même été acceptées par le gouvernement, ce n'était pas encore la crise mais il y avait déjà des pénuries. Ces mesures n'ont pas été mises en œuvre. Tout simplement pas.

Modérateur : Valérie Paris nous dit : « il faut quand même distinguer les cas dans lesquels les prix ont tellement baissé sous la pression des appels d'offre massifs que même les génériqueurs quittent le marché aux États-Unis notamment, et les cas dans lesquels les laboratoires dits innovants laissent tomber des produits parce qu'ils sont moins rentables que d'autres dans leur portefeuille. » Est-ce que vous souhaitez réagir à ce *distinguo* ?

N. Renaudin : Valérie Paris a raison. Même les génériqueurs ont abandonné parce que les génériqueurs travaillent à faible marge et donc ils savent ce que c'est qu'un centime. Alors que les grands laboratoires choisissent. Ce qu'a dit Valérie Paris est parfaitement vrai, ils abandonnent y compris des fabrications sur lesquelles ils gagnent moins que sur d'autres. Ça dépend des périodes, ceci est très dépendant de l'abondance du marché en produits chics et chers, ou rentables. Dans la période où l'innovation se faisait rare, les laboratoires étaient moins gourmands, cette époque que je rappelais aussi en disant que Sanofi avait essayé de constituer un portefeuille de produits matures.

Cette distinction est fondée mais pour le coup il y a moyen de discuter avec l'industrie pharmaceutique, y compris celle qui confronte la plus ou moins grande rentabilité de produits. Il y a moyen de discuter dès l'instant qu'on ne l'emmène pas dans des activités à perte.

Modérateur : Merci d'avoir répondu aux questions. Question de Pierre Lévy : « a-t-on des exemples de politiques mises en œuvre dans ce sens à l'étranger ? » Michael Danon donne une piste de réponse : « l'Italie a mis en œuvre avec succès une stratégie de défense de ses stratégies pharmaceutiques ». Je vous laisse compléter pour l'Italie et bien sûr aussi pour d'autres pays que vous connaissez.

E. Baseilhac : Je peux tenter de répondre à cette question par un autre angle qui ne vous étonnera pas. On ne va pas inventer le biglotron c'est-à-dire la machine à réparer les dysfonctionnements de la machine de l'industrie pharmaceutique qui est assez compliquée comme ça. Il faut revenir à mon avis à l'origine du problème. Une des origines du problème dont nous parlons, je l'ai évoquée dans mon propos, ça n'a pas été relevé, mais c'est le fait que de mon point de vue, et je sais que ce point de vue ne sera pas forcément partagé, nous sommes arrivés à un niveau de sous-capitalisation de l'enveloppe budgétaire

que nous consacrons aux médicaments dans une période d'innovation formidablement dynamique. Il y a des pays qui ont pris conscience de cela. Et cette obligation dans laquelle nous nous sommes confinés nous, en France, de payer notre innovation dans une enveloppe constante aux dépens de la régulation des prix des produits matures, c'est bien de cela dont nous parlons, il y a des pays qui se sont dit « je sors de ce système ».

L'enveloppe budgétaire que l'Angleterre consacre aux médicaments, par son taux de croissance régulé, vous savez que ça fonctionne comme en France, on attribue chaque année un taux qu'on ne doit pas dépasser de croissance de ce budget, c'est 2 % par an pour les 5 prochaines années. En France c'est 0,5 % et on n'a aucune vision pluri annuelle. L'Espagne a indexé le budget de son médicament à la croissance du PIB. Ce n'est pas très bien inspiré pour ce qui s'est passé cette dernière année mais voilà. L'Italie a décidé de normer la croissance régulée de ses médicaments en fonction de sa part dans l'ensemble des dépenses de santé : 18,5 % (en France nous sommes à 12 %). L'Allemagne régule son taux de croissance budgétaire pour le médicament en ville à travers les accords avec les médecins à 3,7 %...

Je réponds juste sur cet aspect des choses. Il y a des pays qui font différemment, déjà en commençant par adapter l'enveloppe budgétaire pour diminuer la pression sur cette régulation des produits matures.

Modérateur : Merci beaucoup M. Baseilhac pour votre réponse synthétique par rapport à ces 3 questions qui se recoupaient. Nous avons la question d'un journaliste qui souhaite rebondir sur la notion que vous avez évoquée de « médicament d'intérêt sanitaire stratégique » et qui demande que vous précisiez cette notion notamment par rapport à la notion de « médicament d'intérêt thérapeutique majeur ».

E. Baseilhac : Cette idée a été partagée par tous les intervenants et notamment Noël Renaudin dernièrement, c'est-à-dire que si l'on doit faire des efforts ou réfléchir à une économie spécifique d'un médicament relocalisé en Europe, ça ne peut pas être sur tous les médicaments. Et le concept de MITM, « médicament d'intérêt thérapeutique stratégique », nous paraît trop large pour cela. Vous savez les MITM, quand vous en faites l'inventaire aujourd'hui, c'est 40 % de la pharmacopée. C'est énorme. Il y a probablement à chercher une discrimination, une circonscription d'un portefeuille de médicaments, les mots disent bien ce qu'ils veulent dire « d'intérêt sanitaire », des médicaments essentiels dont on a un besoin médical absolu, et d'intérêt stratégique. Ce sont des médicaments qui doivent répondre à la question « si demain il y a un conflit diplomatique ou une nouvelle épidémie, de quoi aurions-nous absolument besoin pour préserver la santé de notre population ? ».

N. Renaudin : Il y a aussi, si vous permettez, la question de l'insubstituabilité. Vous pouvez avoir plusieurs médicaments chacun pris indépendamment d'un intérêt

thérapeutique majeur mais s'il y en a un qui manque le voisin peut servir. Alors que certains médicaments, il y en a une palanquée dans les antis cancéreux, non seulement ils sont d'intérêt thérapeutique majeur mais ils ne peuvent pas être remplacés. En cas de pénurie de 5-fu, il y a des protocoles du traitement du cancer qu'on ne peut pas donner.

Modérateur : Merci beaucoup. Nous avons encore le temps pour une question : « Ne faut-il pas mieux réguler les fusions-acquisitions et lutter contre les monopoles industriels nationaux tant au niveau de la production que des innovations ? »

N. Renaudin : Je peux essayer de répondre à cette question. La pharmacie se caractérise plutôt par la dispersion de l'offre. C'est un secteur qui est mondialement peu concentré. Cependant, il y a deux moments où il y a des monopoles. Il y a des monopoles naturels qui durent un certain temps au moment de l'innovation, quand quelqu'un invente quelque chose de très spécial, très nouveau et très intéressant. C'est de bonne guerre. C'est comme ça que fonctionne l'économie. Et vous avez des monopoles de fin de vie qui sont dus au fait que les lieux de production de certains produits anciens, très anciens, compliqués à fabriquer, se concentrent, c'est ce qui a été souligné par tous les intervenants, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus qu'une usine en Chine et quelques fois une deuxième en Inde. Ce sont des monopoles qui ne résultent pas de fusion-acquisition. On ne peut pas les réguler. Ils résultent de la désaffection des autres fabricants pour la molécule en question. La question aujourd'hui ce n'est pas de défaire un monopole, d'ailleurs il n'y a pas de monopole juridique car ce sont sans exception des médicaments qui n'ont pas de brevet. Le problème c'est d'avoir envie de les fabriquer.

E. Baseilhac : Pour compléter je crois qu'aujourd'hui il y a une production qui est par nature assez plurielle comme le disait Noël Renaudin. Cette pluralité de l'offre est une notion essentielle me semble-t-il parce que c'est la réponse évidente à la problématique des pénuries. Dans la politique conventionnelle qui est en débat aujourd'hui, je crois pouvoir dire que les deux parties, le comité comme les industriels sont très sensibles à faire en sorte que les règles de l'accord-cadre ménagent toujours une certaine pluralité de l'offre sur les médicaments pour lesquels il y a un besoin médical. C'est une notion absolument essentielle.

Vous savez, pour reprendre ce que disait Noël Renaudin, à côté des grandes entreprises internationales, deux tiers des adhérents du Leem sont des PME. Donc il y a un foisonnement de productions industrielles, en tout cas d'acteurs sur ce secteur.

Modérateur : Merci beaucoup. Est-ce que M. Vicard ou Mme Marie Coris vous souhaitez intervenir sur cette question ?

V. Vicard : Pas de manière spécifique sur cette question. Je voudrais souligner à nouveau que la question n'est pas tant d'être dépendant des importations mais où se passe la production. Les risques de conflit ou de rupture d'approvisionnement évoqués précédemment par M. Baseilhac dépendent des partenaires considérés. C'est effectivement ce genre de questionnements qui est à la base de cette politique d'autonomie sur des produits critiques de manière générale. C'est pas du tout la même chose de dépendre d'un approvisionnement dans l'Union Européenne par exemple que de dépendre d'un approvisionnement en provenance de Chine.

Pour ces produits, la question de coût amène souvent à une concentration de la production par exemple en Chine sur des volumes plus importants et des produits très spécifiques. Il faut aussi se poser la question sur l'identification de ces produits. On ne peut pas agir sur tous les produits et sur l'identification de ces produits critiques. La source de l'approvisionnement est fondamentale et je pense qu'on est aussi dans un système international qui est sûrement plus conflictuel que celui qu'on a connu sur les deux dernières décennies. Et il faut aussi le prendre en compte dans ces problématiques.

M. Coris : Je réagis sur le commentaire de Bruno Detournay qui rappelle que le problème est lié aussi aux attentes des investisseurs en matière de retour sur investissement avec les taux attendus. On regarde les industriels comme si c'était eux les investisseurs or les industriels ont aussi les mains liées avec un problème de financement du secteur. Cela permettrait peut-être de se poser la question de manière différente. Je crois qu'il y a des pistes à explorer de ce côté-là parce qu'on n'a pas parlé de cet acteur, de cette partie prenante fondamentale. ■

TABLE RONDE 2

Quels critères pour l'évaluation des produits de santé et la décision dans le contexte d'une réponse à un besoin public ?

INTERVIEW DE PIERRE COCHAT ET MATHILDE GRANDE

Nora Moumjid et Hans-Martin Spath

Maîtres de conférence en économie de la santé, Université de Lyon 1

Nora Moumjid : Nous avons le plaisir d'accueillir deux membres de la Haute Autorité de santé, Mathilde Grande, cheffe de service Évaluation du médicament au sein de la Direction de l'évaluation médicale économique et de santé publique, et le professeur Pierre Cochat, président de la Commission de la Transparence.

La première question que nous souhaiterions vous poser est relative à votre point de vue au niveau de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de santé sur la place des critères de santé publique mais aussi d'ordre industriel dans la prise de décision, au-delà des critères d'efficacité et de tolérance voire de qualité. Selon vous, comment est-il possible de les articuler dans les processus de prise de décision ?

Pierre Cochat : Comme vous le savez, la Haute Autorité de santé a pour mission de définir le SMR et l'ASMR pour chaque produit. L'ISP fait partie de l'évaluation du SMR. Il a été introduit il y a plusieurs années, en 1999, puis précisé. Pour reprendre la terminologie officielle, l'objectif était de, selon Didier Tabuteau, « donner un degré de liberté à l'autorité politique pour admettre en remboursement un médicament à l'efficacité modeste mais utile pour contribuer au développement d'une politique de santé publique, par exemple en matière de lutte contre le tabagisme ou l'alcoolisme ». Cela regroupe donc des problématiques de population.

Dans un second temps, pour ne pas laisser de côté les maladies rares notamment, la philosophie de l'ISP a été précisée en ce sens, avec des critères qui font partie de la doctrine. Je suis obligé de reprendre certains textes, la Commission de Transparence considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il « rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la ou d'une population », c'est important, « soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources. » Toutes ces notions sont vraiment très importantes.

C'est vrai que ce qui est un peu paradoxal c'est qu'on a un critère d'ordre politique, stratégique voire économique : l'ISP. Et il vient s'intégrer dans un critère essentiellement et profondément scientifique qu'est le SMR puisque c'est un des éléments de son évaluation. Cela n'emporte pas la totalité du SMR mais pour chaque produit on évalue cet ISP, à la demande ou non des industriels. Autrement dit, nous évaluons cet item, indépendamment des revendications de l'industriel, et sur la base des données cliniques disponibles. Il est certain que cela permet d'apporter un plus, un autre regard, très complémentaire des données cliniques. Qu'il y ait ou non un ISP, l'avis de la CT est

toujours détaillé pour que les choses soient explicitées et lisibles pour les lecteurs des avis.

Dans votre question il y a aussi le rôle des aspects industriels et leur poids dans l'évaluation par la CT. Actuellement, il est vrai qu'on ne tient pas compte de ces critères là parce que, comme vous le savez, on n'agit pas seul. On interagit en aval de l'ANSM et en amont du CEPS. Ces aspects sont essentiellement pris en compte lors de la négociation du prix avec le CEPS. C'est quelque chose qui pourra évoluer. Dans la mesure où on est une institution publique, toute modification de fonctionnement aux structures doit passer par des décrets, par un système qui est relativement lourd et, quelque part, heureusement car cela garantit une stabilité de l'évaluation. L'évolution pourrait être de sortir l'ISP du SMR. Ce changement m'irait bien parce que ce sont vraiment des registres un peu différents.

Mathilde Grande a peut-être des éléments plus factuels à ajouter à mes propos.

Mathilde Grande : Pour compléter les propos du Professeur Cochat, il faut rappeler qu'aujourd'hui la décision d'accès au remboursement est multi critères. Elle se base sur cinq critères qui sont réglementaires, définis par le Code de la sécurité sociale, dont l'ISP qui est un critère d'inclusion dans le panier de soins remboursable. La difficulté du critère multidimensionnel est de savoir définir le poids de chacun des sous items et comment ils s'articulent. Cela a été largement évoqué.

Un point qui peut être source d'incompréhension ou d'illisibilité c'est que, parmi ces critères, il y en a qui sont hiérarchiques, par exemple l'efficacité, la gravité. D'autres sont catégoriels, par exemple le caractère préventif, curatif ou symptomatique avec cette ambiguïté sur la notion d'intérêt de santé publique au sein même du SMR. De façon un peu technique, on constate que la visée du traitement n'est clairement pas discriminante dans le choix du SMR. La gravité l'est peu, même si l'on comprend bien qu'une efficacité faible ne sera pas appréciée de la même manière que si la maladie engage le pronostic vital et a fortiori s'il y a peu ou pas de traitements disponibles. La place dans la stratégie thérapeutique est aujourd'hui discriminante mais de manière binaire, soit le médicament a une place soit il n'en a pas. Évidemment, la caractérisation de la place n'a pas d'impact, cela paraît logique. Aujourd'hui, le SMR est donc beaucoup tiré par la quantité d'effets, autrement dit par des critères purement cliniques, et l'ISP apporte une teinte beaucoup plus stratégique, politique, comme l'a rappelé le Professeur Cochat.

Le deuxième point est qu'en novembre 2018 il y a eu un effort important de la HAS pour clarifier ses attentes vis-à-vis de l'ISP afin que ce critère prenne une teinte plus visible et prévisible pour les acteurs du système de santé. La nouveauté est que la prévalence d'une maladie est prise en considération dans l'appréciation de l'ISP. Pour autant la CT n'a pas souhaité exclure d'emblée les maladies rares et les faibles populations puisque le faible nombre de patients ne peut, à lui seul, justifier qu'un ISP soit exclu d'emblée. C'est une évolution importante. Cette position a ensuite été entérinée par le Conseil d'État à la suite d'un contentieux.

Il peut y avoir le sentiment que la CT ne reconnaît que rarement des ISP mais c'est en train de changer. Voici quelques chiffres. Aujourd'hui il y a un médicament sur dix qui arrive en CT et repart avec un intérêt pour la santé publique. Il peut s'agir d'un médicament orphelin, de vaccins ou également de médicaments qui traitent vraiment d'aspects de santé publique comme le Baclofène qui a été un cas assez édifiant où l'ISP a clairement soutenu la proposition de remboursement de la CT.

Hans Martin Spath : Merci beaucoup pour cette réponse très complète à la première question. Elle est en lien aussi avec la deuxième. Nous aimerions connaître votre avis sur le potentiel d'évolution dans le futur. Selon vous, faut-il éventuellement sanctuariser l'évaluation clinique par la Commission de la Transparence vis-à-vis de toute perspective industrielle, voire de toute perspective sociétale au sens plus large du terme ? Ou est-ce que la perspective sociétale est suffisamment prise en compte par le critère d'intérêt public que vous avez déjà évoqué tous les deux dans vos réponses ? Pouvez-vous préciser votre point de vue sur la prise en compte dans le futur de certains de ces éléments pour des produits spécifiques, par exemple les vaccins ou les médicaments orphelins ?

Pierre Cochat : Au risque de vous décevoir, je suis absolument convaincu que le rôle de la Commission de Transparence est de maintenir ce côté scientifique factuel qui est attendu par tout le monde y compris par les industriels, mais aussi bien sûr par les patients. Dans la Commission de Transparence nous avons pour cela des experts méthodologistes, de nombreuses spécialités mais aussi et surtout des représentants des associations de patients qui eux-mêmes défendent tout à fait cette approche scientifique. On est dans une chaîne qui

inclut l'ANSM en amont, le CEPS au niveau du ministère ensuite. On doit absolument être en mesure de fournir les éléments objectifs et scientifiques. C'est vrai que l'Intérêt de Santé Publique apporte une connotation moins scientifique, moins objective, plus sociétale. Mais il est important que vous sachiez que même si l'ISP fait partie de l'évaluation du SMR au niveau de la Commission de Transparence, on le vote séparément, d'abord l'ISP puis le SMR. Cela permet justement de ne pas « parasiter » l'évaluation du SMR par cette notion-là dont on tient compte et dont on discute bien évidemment.

Pour ce qui est des exemples que vous avez pris qui sont extrêmes, les vaccins concernant une grande partie de la population, les maladies rares au contraire par définition concernant toutes les maladies pour lesquelles moins d'une personne sur 2000 est affectée, je vais laisser la parole à Mathilde Grande pour en discuter.

Mathilde Grande : Aujourd'hui, l'ISP critère du SMR est apprécié par la Commission de la Transparence qui, avec sa nouvelle doctrine, a la possibilité et reconnaît des intérêts pour la santé publique à des médicaments très différents. On a le cas des vaccins qui, par principe dans la doctrine, obtiennent quasi systématiquement des intérêts pour la santé publique, par exemple les vaccins de la grippe ou le vaccin d'Ebola que nous avons eu récemment. Mais également, conformément à la doctrine et aux critères qui sont expliqués par un tableau qui précise exactement les attentes pour les maladies rares notamment, il n'est plus anecdotique que la Commission de Transparence reconnaisse des intérêts pour la santé publique pour des médicaments qui traitent des maladies rares. On peut citer par exemple le Cuprior, qui est un médicament indiqué dans la maladie de Wilson, le Givosiran, médicament indiqué dans la porphyrie hépatique, et aussi des médicaments indiqués dans la mucoviscidose, l'hémophilie ou dans le traitement de certains cancers voire de maladies ultra rares comme les rétinites pigmentaires.

Par conséquent, comme l'a dit le Professeur Cochat, la question est vraiment de définir la place de cet intérêt de santé publique. Faut-il le maintenir au sein du SMR comme un critère d'accès au remboursement ? Faut-il le sortir pour qu'il éclaire peut-être encore mieux la décision publique par cet aspect sociétal ? Ce sont des points qui peuvent être posés dans la discussion. ■

ÉVALUATION ET ACCÈS AUX TRAITEMENTS POINT DE VUE DU G5

Michael Danon

Directeur du Market Access et des relations institutionnelles
du Groupe Pierre Fabre, représentant du G5 Santé

Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :

https://www.ces-asso.org/sites/default/les/michael_danon_-_2eme_table_ronde_-_diapos_g5.pdf

J e travaille dans le laboratoire Pierre Fabre et je suis par ailleurs Président d'Eurobiomed, le pôle de compétitivité santé qui couvre les régions d'Occitanie et PACA. Aujourd'hui j'interviens en tant que représentant du G5.

Voici quelques mots pour rappeler ce qu'est le G5. Il est composé de huit entreprises. Ce cercle de réflexion rassemble des entreprises de santé françaises qui sont très engagées dans le médicament mais également dans le dispositif médical et dans le diagnostic (par exemple Biomerieux). Une des grandes caractéristiques du G5 est que les dirigeants, les centres de décisions de ces entreprises, sont tous situés en France, à Paris ou en région. Par conséquent toutes les décisions qui concernent l'entreprise, investissement, R&D etc. sont prises en France. Il est important de le rappeler parce que ce n'est pas le cas d'autres entreprises pharmaceutiques dont les centres de décision peuvent être très éloignés de la France. Au cours des dernières années, le G5 a mené des travaux pour mesurer ce qu'on représentait en termes d'empreinte économique et sanitaire. Les chiffres ont été rassemblés l'année dernière et cette année par des prestataires extérieurs, le BIPE et *Care Factory*. Le poids que nous représentons dans l'économie nationale est tout à fait important. La contribution à la balance commerciale est très forte en grande partie grâce aux entreprises du G5.

Pendant la première table ronde, la question de la production et de la souveraineté industrielle a été beaucoup évoquée. Là aussi, les entreprises du G5 s'illustrent par un grand nombre de sites de production basés en France ou en Europe, puisque 83 % des principes actifs des médicaments du G5 y ont une localisation. On sait que c'est l'un des éléments clé dans la chaîne de production des médicaments. C'est important parce que cela garantit la souveraineté et l'indépendance pour les patients français. De plus, en termes de couverture sanitaire on voit également que beaucoup de patients français bénéficient de produits fabriqués par l'une de nos entreprises. Ces éléments sont importants pour mieux comprendre nos analyses et nos propositions.

J'ai repris la question qui nous était soumise pour cette table ronde : « les critères de l'évaluation des produits de santé et la décision dans le contexte d'une réponse à un besoin public ». Je souhaite passer en revue trois points.

Tout d'abord il y a une question sur l'accès au traitement. On l'a évoquée sous l'angle industriel, celui de la rupture

de l'approvisionnement qui est un vrai problème, mais je ne vais pas y revenir. L'autre aspect est celui de la prise en charge par le système de santé français. La deuxième question traite de l'évaluation et donc du rôle des commissions de la HAS. Nous vous ferons part de nos questions et de nos analyses. Enfin, il y a la question du prix, je vais y revenir mais logiquement il faut d'abord parler d'évaluation avant d'en venir au prix.

Pour la question de l'accès des patients au traitement, au-delà du problème de rupture d'approvisionnement il y a celui de la prise en charge par le système de santé. On a un certain nombre d'exemples de traitements pour lesquels les patients français n'ont pas accès au système de prise en charge par l'assurance maladie. Ceux-ci concernent des domaines tels que la cancérologie ou d'autres domaines thérapeutiques, soit parce que la Commission de la Transparence a accordé un SMR insuffisant, soit parce que l'ASMR qui a été accordé ne permet pas l'accès à la liste en sus pour les hôpitaux. Par conséquent, juridiquement les patients ont toujours accès à ces traitements mais, *de facto*, la réalité des choses est que les hôpitaux ne vont pas acheter ces traitements parce que ce serait sur leur budget propre. Ils préfèrent donc aller vers des traitements moins onéreux. Vous avez aussi des exemples d'ATU. Comme on le sait, ce système est très favorable à l'accès rapide des patients français aux traitements. Il va être réformé considérablement par le PLFSS en cours de discussion et l'on s'en félicite. Néanmoins, il y a des exemples de médicaments qui ont une ATU mais qui ensuite, suivant l'évaluation par la Commission de la Transparence, ont soit un SMR insuffisant soit une ASMR V avec des problèmes de prix.

Le G5 en collaboration avec le Leem a souhaité aller au-delà de ces exemples pour mesurer véritablement l'ampleur du sujet. Est-ce que ce sont quelques exemples et quelques manifestations de mécontentement d'entreprises pharmaceutiques qui seraient chagrinées de l'évaluation faite par la Commission de la Transparence ? Ou s'agit-il d'un problème plus large ? Derrière cela, on voit bien qu'il y a la question de l'accès des patients français aux nouveaux traitements. Je pense que le premier objectif du système de santé est de permettre à tous les patients d'avoir accès aux meilleurs traitements possibles pour être pris en charge. Avec le Leem on a donc décidé de mener une étude comparative entre les évaluations rendues par la Commission de la Transparence avec celles rendues par ses homologues dans quatre autres

grands pays européens, l'Angleterre, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie.

On sait bien que les méthodologies et le processus sont différents, mais il n'empêche qu'on parle des mêmes molécules et de populations qui sont tout à fait comparables. On a donc un peu de mal à s'expliquer que la même molécule puisse être évaluée différemment selon qu'on est à l'ouest ou à l'est du Rhin, au nord ou au sud des Pyrénées. On a donc lancé cette étude. J'ai beaucoup évoqué la question de l'accès des patients français à ces traitements en disant pourquoi certains traitements sont pris en charge dans d'autres pays européens et pas en France. Clairement, la situation inverse existe aussi, la France décide la prise en charge de traitements alors que d'autres pays européens arrivent à des conclusions différentes. Je pense donc que c'est utile de pouvoir mener une étude exhaustive qui va démarrer prochainement. On aura l'occasion d'en discuter avec les représentants de la HAS s'ils sont d'accord, afin de pouvoir partager ces conclusions et échanger là-dessus.

Au-delà de cette question de l'évaluation et de l'accessibilité il y a une réflexion de la part du G5 sur une possibilité d'évaluation plus européenne. On sait qu'aujourd'hui l'enregistrement réglementaire, l'autorisation de mise sur le marché, est effectué à 90 % par l'agence européenne du médicament sur le plan européen. Le chemin a été long. Au départ cela était réservé à quelques classes thérapeutiques et puis cela a été étendu. La question se pose donc : pourquoi ne pourrait-on pas aller vers quelque chose de plus européen sur l'évaluation de la valeur thérapeutique d'une molécule ? Bien évidemment au G5, nous considérons que la décision de prise en charge par les systèmes de santé (notamment par l'assurance maladie) et la fixation du prix doivent rester au niveau national parce qu'on est sur des systèmes spécifiques qui relèvent de la souveraineté nationale. Mais selon nous, en amont, l'évaluation de la molécule pourrait aller vers plus de construction européenne. On sait que c'est un point qui est fortement discuté dans les instances européennes actuellement.

La deuxième interrogation porte sur la façon dont l'évaluation est menée. On a le sentiment qu'on pourrait aller plus loin dans deux directions. Bien sûr il faut mesurer la quantité d'effets et la place d'un produit de santé dans la stratégie thérapeutique, mais la première direction nous permettrait d'aller plus loin dans la prise en compte de son impact sur l'ensemble du système de santé. Voici quelques exemples pour illustrer ce que je dis. On observe l'apparition de traitements oraux qui remplacent des traitements qui étaient injectables. Il y a des traitements qui peuvent être délivrés en hospitalisation de jour alors que précédemment ils étaient délivrés en hospitalisation continue. Certains traitements permettent, et c'est une très bonne chose, la guérison des patients, ils doivent donc avoir des effets positifs sur les besoins de prise en charge hospitalière des patients qui ne pouvaient pas être guéris précédemment. Est-ce que tous ces éléments-là sont suffisamment pris en compte

dans l'évaluation ? C'est une question que nous posons parce qu'actuellement notre organisation du système de santé est organisée en silo. Cela veut dire qu'il y a une enveloppe pour l'hôpital, une autre pour la médecine de ville, une autre pour le médicament, avec la question de leur fongibilité qui reste entière.

Nous pensons qu'il faut aller vers une prise en compte beaucoup plus globale, qui évalue l'impact d'un nouveau traitement sur l'ensemble des segments du système de santé et cela, non seulement à court et moyen terme, mais aussi à long terme. Les pouvoirs publics français ont du mal à sortir de l'annualité budgétaire. Le budget public et le PLFSS sont annuels mais certains traitements peuvent avoir des effets bénéfiques à très long terme. Est-ce que cet élément est suffisamment pris en compte ? On se réjouit que le ministre de la santé ait demandé au Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie de travailler sur ce sujet parce qu'il nous semble qu'il faut prendre en compte ces deux dimensions, à la fois transversale et longitudinale, afin d'avoir une évaluation plus complète des produits de santé.

Le dernier point concerne la question du prix. Je vais vous exposer notre vision au niveau du G5 sur le comité économique des produits de santé et les critères de fixation des prix.

Tout d'abord il y a les critères de fixation des prix largement utilisés par le comité économique et qui ne font pas débat :

- La valeur thérapeutique telle que transmise par l'évaluation de la Commission de la Transparence.
- Le coût pour l'assurance maladie et les régimes complémentaires. Dans le Comité économique, les représentants de l'assurance maladie, de la DSS et des régimes complémentaires représentent une part non négligeable des acteurs autour de la table.
- Le respect des règles de concurrence. Je pense que c'est très sain que le Comité ait aussi ce critère là en tête quand il discute des prix avec les entreprises concernées.

Il y a deux critères qui nous semblent peut-être insuffisamment pris en compte :

- L'impact sur le système de santé, autrement dit dans quelle mesure un nouveau traitement va pouvoir permettre à terme de générer des économies, par exemple sur l'hospitalisation. On sait que c'est compliqué à déterminer parce que même s'il y a moins besoin de lits dans un certain domaine thérapeutique, il est peut-être difficile pour les hôpitaux de réduire ou de redéployer ces lits. Mais je dirais c'est le problème des pouvoirs publics et non des industriels.
- La question de la R&D est-elle suffisamment prise en compte dans la fixation des prix ?

Ensuite il y a un autre critère qui rejoint le débat de la première table ronde, il s'agit de la question de l'empreinte industrielle, de la « souveraineté sanitaire ». Pour reprendre ce que disait Noël Renaudin c'est l'importance

des prix par rapport à la rentabilité sur la durée de la production d'un médicament. Au G5, nous considérons que la question du lieu où le médicament est fabriqué, en France ou en Europe, est un critère qui devrait être davantage pris en compte dans la fixation du prix. Cela fait partie des propositions que nous portons depuis longtemps.

Le dernier critère que je souhaite évoquer est la contribution à la balance commerciale. Nous avons aussi un

certain nombre de propositions pour qu'il y ait une meilleure prise en compte des exportations et de la contribution à la balance commerciale dans la fixation du prix.

Nous souhaitons que le CEPS soit véritablement une instance interministérielle porteuse de l'ensemble de ces préoccupations. Nous avons le sentiment aujourd'hui que les premiers critères évoqués sont sans doute un peu trop prédominants et qu'ils devraient être contrebalancés par l'ensemble des autres critères. ■

L'HOMOGENÉITÉ DU PRIX DU MÉDICAMENT EST-ELLE SOUHAITABLE ?

Margaret Kyle

Professeuse d'économie, MINES Paris Tech, Centre d'économie industrielle

Il y a plusieurs approches au niveau international. En Europe, la tarification est une compétence nationale malgré le fait qu'on a maintenant l'*European Medicines Agency*. L'idée est que chaque pays a des préférences ou des besoins différents, les systèmes de santé n'étant pas tout à fait les mêmes. Quelque chose qui marche très bien en Allemagne n'a pas forcément la même expérience en France par exemple. Cependant, la plupart des pays se réfèrent au prix fixé dans les autres pays lorsqu'ils négocient. Il y a donc un peu d'incohérence avec l'idée qu'on va fixer le prix au niveau national parce qu'on est tous un peu différents mais qu'en même temps on va regarder ceux des autres pays.

Il y a plusieurs conséquences à cela. La France fait référence aux prix des produits dans les autres pays et elle-même est référée par eux. Quand on est en train de négocier le prix et qu'on regarde à l'étranger, en Espagne, en Allemagne etc. Est-ce que l'on est sûr que les critères utilisés ailleurs sont les mêmes qu'en France ? C'est un peu ridicule d'avoir cette discussion sur la manière d'évaluer les médicaments si, à la fin, on regarde ce qui est fait à l'étranger et que l'on prend les mêmes décisions qu'eux. De plus, le fait que la France a une influence sur les résultats dans tous les autres pays signifie que si ce n'est pas très bien fait ici, il y a des répercussions ailleurs. Il faut donc avoir beaucoup de confiance en nous-mêmes quand on décide que le prix doit être celui-ci, que ça c'est une valeur ajoutée etc.

À mon avis il faut bien comprendre comment ça marche à l'étranger. Il ne faut pas être trop naïf en regardant leurs prix. Pour moi, on a l'opportunité de se coordonner beaucoup plus avec eux. Par exemple les essais cliniques demandés par la France ne sont pas toujours les mêmes en Allemagne, en Angleterre ou en Espagne. Il n'y a aucun sens à insister pour faire beaucoup plus d'essais chacun chez soi. Cela ajoute énormément au coût pour introduire des innovations. On peut certainement économiser les coûts fixes en parlant avec les autres pays, même si finalement on peut décider que le montant que l'on est prêt à payer pour le coût-efficacité n'est pas forcément le même dans tous les pays.

Pour d'autres approches, il y a aussi beaucoup de limitations avec le système actuel pour le prix dans certaines situations. Par exemple, il faut admettre que pour certains produits, notamment les antibiotiques ou les vaccins, il y a une option qui permet d'avoir la capacité de produire les médicaments même si on ne les consomme pas immédiatement. Au niveau européen il faut être prêt à payer pour maintenir cette capacité de production européenne ou comme alternative pour inciter à l'innovation. Par exemple un concours pour un nouvel antibiotique doit être au niveau international ou au moins européen. Cela nécessite beaucoup plus de coordination avec les autres pays. ■

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ

Valérie Paris

Présidente de la Commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEESP)

Les diapositives de cette présentation sont disponibles sur :
https://www.ces-asso.org/sites/default/les/v_paris_2020_collège_des_economistes.pdf

Pour commencer, je vais rappeler rapidement le rôle de l'évaluation économique des produits de santé dans le parcours du médicament. Je parlerai ensuite des hypothèses d'ouverture sur des éléments qui ne sont pas pris en compte actuellement.

Aujourd'hui, pour l'évaluation économique, le laboratoire présente une étude d'efficacité dans le cadre d'une demande d'inscription ou d'une extension d'indication pour le remboursement. Je vais souvent parler de médicaments parce qu'il y a beaucoup d'industriels du médicament autour de la table ce matin, mais il y a plein de choses qui sont aussi valables pour le dispositif médical, en tout cas en théorie. Cette étude concerne des produits qui sont présumés innovants, ASA ou ASMR niveau I, II ou III, et qui ont un impact significatif sur les dépenses d'assurance maladie. Celui-ci a été défini par le collège de la HAS, lorsque l'industriel revendique un impact de son produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, ou en l'absence d'une revendication de ce type, quand le chiffre d'affaires annuel du produit, toutes indications confondues, est supérieur à 20 millions d'euros dans la deuxième année. Par ailleurs, on demande aussi aux industriels de produire une étude d'impact budgétaire si le chiffre d'affaires est supérieur à 50 millions d'euros en année deux de commercialisation.

Je pense que beaucoup d'entre vous êtes très familiers avec cela, je vais donc résumer. Dans l'analyse de l'évaluation d'efficacité, l'analyse de référence est :

- Une étude coût-utilité ou une étude coût-efficacité quand vraiment on ne peut pas faire autrement.
- Une perspective collective, c'est-à-dire tous payeurs.
- Un horizon temporel vie entière quand c'est possible.
- Une comparaison de la nouvelle technologie à toutes les interventions pertinentes, ce qui n'est pas forcément le cas dans d'autres systèmes d'évaluation. Elle permet de définir une frontière d'efficacité et de vérifier que la nouvelle technologie se situe bien sur celle-ci.
- Les bénéfices qui sont préférentiellement estimés en QALYs.
- Les coûts directs associés à l'intervention (et seulement ceux-là).

L'analyse budgétaire adopte une perspective assurance maladie. Elle est située sur un horizon temporel de 3 à 5 ans. On demande d'identifier des populations « cible » et « rejointe » et de fournir des analyses de scénarios avec et sans l'intervention étudiée, et d'explorer l'incertitude.

Tout cela signifie qu'on ne fait pas d'évaluation économique pour tous les produits. Si l'on regarde l'activité de la CEESP en 2019, dernière année disponible, 24 avis d'efficacité ont été adoptés, dont 22 pour des médicaments et 2 pour des dispositifs médicaux. On voit vraiment une prédominance du médicament. Sur cette année 2019, pour un certain nombre de cas, l'évaluation proposée par l'industriel a soulevé des réserves qu'on a considérées comme majeures, c'est-à-dire que la CEESP n'a pas validé l'évaluation proposée par l'industriel. On pourra reparler de ce problème plus tard.

Je souhaite insister sur les niveaux de *ratio* différentiel coût-résultat qui ont été observés et acceptés sur les 12 avis d'efficacité de cette année 2019. On considère toujours des fourchettes de RCDR. On a vu des produits qui étaient situés entre 30 600 euros par QALY et 1,36 millions d'euros par QALY. On est donc sur des niveaux de RCDR assez différents. Je souligne qu'on a parfois des RCDR plus bas, en particulier pour les vaccins. Je le mentionnerai plus tard.

Finalement, quelle est donc l'utilisation de l'évaluation économique dans le processus de décision aujourd'hui ? Je rappelle d'abord que le niveau de SMR déterminé par la CT détermine l'éligibilité au remboursement. Et l'ASMR qui est aussi déterminé par la CT détermine en partie les termes de la négociation des prix. Par exemple, cela va déterminer si l'on offre une garantie de prix facial européen au médicament ou non. En principe, l'évaluation économique est prise en compte dans les négociations de prix entre les industriels et le CEPS pour les médicaments d'ASMR I à III, dans certains cas IV, à côté d'autres éléments, notamment une garantie de prix facial européen. On prend en compte éventuellement aussi d'autres critères (volumes, conditions d'utilisation, etc.) qui dépendent du CEPS. Je laisse Jean-Patrick Sales du CEPS parler du processus de délibération. Toutefois, on peut noter qu'il n'y a pas de valeur de référence pour le *ratio* différentiel coût-résultat. Dans d'autres pays, on peut se baser sur une limite acceptable du *ratio* coût-utilité pour fixer un plafond et, par exemple, négocier un rabais, une remise et un prix net en dessous du prix facial. Mais on n'a pas cet outil en France. Autrement dit, c'est le CEPS qui fixe la limite avec ses propres règles, en négociation avec l'industriel bien sûr. Par conséquent, pour l'instant, le rôle de l'évaluation économique dans la négociation du prix n'est pas très bien connu, tout comme les autres facteurs de la négociation, même si les grands principes sont définis dans l'accord cadre, les lettres d'intention du ministre etc.

Est-ce qu'on aurait intérêt à formaliser/éliciter des préférences collectives, définir notamment une valeur de référence pour le RDCR ? Mon intuition est que c'est à peu près inévitable, même si je n'ai pas d'illusion absolue sur l'efficacité d'un tel dispositif. En effet, on a vu que même dans les pays où l'on a fixé assez tôt des valeurs seuil, on les a souvent dépassées, on les a aménagées etc. Mais pourquoi pas ? On a le sentiment que si la société n'indique pas le niveau qu'elle est prête à payer pour les nouvelles innovations, on a du mal à voir où les prix vont s'arrêter. En ce moment, on examine des produits en CEESP avec des RDCR de plus en plus élevés et on n'a pas de limite.

On peut se demander comment fixer cette valeur de référence et qui devrait la fixer ? La question est totalement ouverte en France. La HAS avait produit une note sur le « comment », mais le « qui » n'est pas défini.

Concernant les tendances récentes, j'ai regardé avec beaucoup d'intérêt ce qui s'est passé en Norvège. Ils ont précisé un certain nombre de choses et NICE vient de mettre un document en consultation pour faire des propositions. La nouvelle tendance serait de considérer qu'effectivement on peut accepter des niveaux de seuils, de valeurs de référence de coût/QALY, qui sont supérieurs en fonction du niveau de sévérité de la maladie. En Norvège par exemple, ce sont des années de vie perdues à cause de la maladie par rapport à l'espérance de vie d'une population du même âge. On accepte 6 niveaux différents qui varient dans un *ratio* de 1 à 3. NICE envisage aussi de remplacer sa modulation « fin de vie » parce qu'ils ont refait des études pour voir quelles étaient les préférences collectives de la population. Alors que NICE acceptait des seuils plus élevés pour la fin de vie, finalement les anglais se rendent compte que les préférences seraient plutôt pour les niveaux de sévérité que pour la fin de vie.

Je mentionne la modulation en fonction de la rareté parce que c'est assez intéressant. On sait très bien que les médicaments orphelins bénéficient souvent de prix et de RDCR relativement élevés, mais contrairement à l'intuition, la Norvège, NICE, sont toutes en train de dire : « non, finalement on n'est pas très sûr qu'il y ait une préférence pour les maladies rares ». C'est un peu en contradiction avec ce qui se fait en pratique mais en tout cas l'affichage pour les années qui viennent serait : « non, pas la rareté, en revanche, la sévérité oui » etc. Ils mentionnent quand même l'exception des maladies ultra-rares, c'est-à-dire une population vraiment très faible.

Une des solutions qui est souvent mentionnée pour formaliser/éliciter les préférences collectives est l'analyse multicritères. On essaie d'y définir un certain nombre de critères et de pondérer leur place dans la décision de manière quantitative. On a plusieurs publications et tests. Cela me paraît un peu compliqué. Probablement qu'il nous reste à étudier cette option de manière plus précise mais il est peut-être illusoire de vouloir formaliser et éliciter complètement toutes ces préférences.

Pour la prise en compte d'autres critères que ceux d'aujourd'hui, j'évoquais au moins une piste qui est couramment mentionnée, il s'agit de celle des coûts indirects, des bénéfices sociétaux, au-delà de ce qui est « assurance maladie - patient ». Dans une étude réalisée à l'OCDE j'avais remarqué que même dans les pays qui se targuent de prendre en compte des évaluations avec une perspective sociétale, au bout du compte, c'est rarement cette analyse qui sert de pivot à la décision. Récemment j'ai vu aussi qu'elle avait été évoquée pour les nouveaux antibiotiques qui pourraient vaincre l'antibiorésistance, ou pour les vaccins. Ce sont des données intéressantes mais on ne sait pas clairement comment on pourrait les utiliser dans la décision. On donnerait une valeur incroyable aux nouveaux antibiotiques, voire au nouveau vaccin anti-COVID. Si on fait du « *value-base pricing* » sur les vaccins anti-COVID qui permettent de reprendre l'activité dans l'ensemble des pays du monde, je ne sais pas quel prix il faudrait leur donner. Ce n'est pas ce que l'on va faire évidemment.

Pour ce qui est des autres impacts organisationnels, je souhaite faire référence à un document qui est actuellement en consultation. Il a été préparé par les services de la HAS et il propose une cartographie des impacts organisationnels, en élargissant au-delà de ceux qui sont typiquement pris en compte dans l'évaluation médico-économique, c'est-à-dire les facteurs tels que la diminution des hospitalisations ou l'augmentation des consultations. Il propose de considérer des éléments comme l'impact sur les compétences à développer pour mettre en place une nouvelle technologie, ou les inégalités sociales de santé et l'accessibilité aux soins, l'empreinte écologique... Pour l'instant, ce document est en consultation et il vise à alimenter une réflexion dans les différentes commissions de la HAS pour savoir quel impact pourrait être pris en compte, comment, à quel moment, sous quelle forme... Ce sont des réflexions engagées. Il me semble que le critère « inégalités sociales de santé, accessibilité aux soins » est peut-être encore trop modestement pris en compte dans nos analyses, à part dans l'ISP. Pourtant les inégalités sociales de santé sont tellement énormes qu'on pourrait imaginer que, d'un point de vue collectif, des interventions qui ciblent les plus défavorisés seraient probablement les plus intéressantes.

Les préoccupations industrielles étaient le sujet principal de la matinée pour un certain nombre des intervenants. Ma formation d'économiste et mon expérience me font penser qu'*a priori* il faudrait plutôt mobiliser des incitations de politique industrielle plutôt que des politiques de prix. En effet, ce n'est pas parce qu'on va payer plus cher que la production et la R&D vont se localiser en France. Pour la R&D c'est une question d'environnement. Pour la production, Vincent Vicard du CEPII a très bien parlé du fait que c'est probablement une question de coûts de production et d'externalité. Concernant la prévention des ruptures de stocks, une étude de l'OCDE qui va bientôt paraître montre que beaucoup des produits concernés sont génériques. Il faudrait donc plutôt chercher des solutions du côté des appels d'offre des établissements de santé que dans des politiques de prix. ■

LE PROCESSUS DE DÉLIBÉRATION DE FIXATION DU PRIX PAR LE CEPS

Jean-Patrick Sales

*Vice-président Comité économique des produits de santé (CEPS),
section du médicament*

Vous faites bien de vous adresser au CEPS puisque finalement, quand on a une difficulté pour régler un problème, on pourrait se dire que l'on va le faire avec le prix. Cela pourrait aller de la lutte contre un mésusage à la mise en œuvre d'une politique industrielle, comme le faisait remarquer Valérie Paris. Je vais revenir sur les modalités de fixation parce que c'est intéressant de partager sur ce sujet, d'autant plus que Valérie a fait remarquer que c'était un peu obscur.

Aujourd'hui en France, le prix est fixé en fonction de la valeur du produit, et en particulier de sa valeur thérapeutique. Celle-ci est appréciée par les interlocuteurs que vous avez entendus lors de cette table ronde : d'une part la Commission de la Transparence (CT) et le cas échéant la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). L'appréciation de cette valeur thérapeutique repose sur une évaluation scientifique du produit par un organisme indépendant : la Haute Autorité de santé (HAS). Il s'ensuit que le CEPS ne va pas et ne doit pas rajouter d'autres inputs scientifiques à une évaluation qu'il reçoit de la HAS. Pour donner un exemple, si un produit a une ASMR ou un SMR donné et que l'industriel vient au CEPS en disant qu'il améliore la qualité de vie ou qu'il fait faire des économies mais que ce n'est pas dans ses avis scientifiques, il n'y a aucune chance pour que nous le prenions en compte car ces éléments n'ont pas été soumis à analyse et évaluation.

Pour la construction du prix, les considérations qui nous occupent sont l'ASMR et l'observation du marché, notamment de la concurrence. L'ASMR est l'Amélioration du Service Médical Rendu. C'est une appréciation relative de la valeur et non « des étoiles au Michelin ». Les ASMR I, II, III ou IV ne veulent rien dire tout seule. L'ASMR est toujours délivrée par rapport à une situation de référence : soit un produit donné, soit une stratégie thérapeutique qui est elle-même composée d'un certain nombre de produits. Ce qui est important c'est donc l'environnement qu'on appelle « les comparateurs » que les industriels peuvent appeler « les concurrents ». Ils permettent d'ancrer le début de la négociation de prix.

Dans un pays où le prix est administré, les critères de fixation ont la particularité d'être définis dans la loi. Ils sont au nombre de 4 à titre principal :

- La valeur ajoutée thérapeutique.
- Les produits à même visée thérapeutique.
- Les conditions d'utilisation c'est-à-dire notamment les volumes de vente.
- Eventuellement l'évaluation médico économique.

Vous voyez que l'empreinte industrielle n'y est pas citée. Comme le thème de la table ronde est le lien entre industrie et prix du médicament, il faut tout de même aborder le sujet.

Comment peut-on établir un lien entre industrie et prix du médicament ? On désigne par « empreinte industrielle », la présence d'une usine et, de fait d'emplois. A côté de ces deux dimensions principales, un nouveau concept est arrivé avec le COVID. Il s'agit de la souveraineté, de l'indépendance ou de l'autonomie sanitaires même si ces termes ne sont pas strictement équivalents. Il y a aujourd'hui une interrogation sur toute la chaîne de production. La question des critères d'analyse se pose donc tout comme celle de l'opérateur de l'analyse.

Enfin, les critères de prix doivent être lisibles, prévisibles, c'est une exigence de la directive européenne dite « transparence ». Donc une fois que l'on disposerait de critères objectifs et prévisibles, la dernière question serait : quel en est le poids dans la détermination d'un prix ? Ce sont des questions qui ne sont pas faciles à résoudre et qui ne sont pas résolues à ce jour.

Alors que peut-on faire ? Quels sont les outils disponibles ? Dans la situation actuelle, dans le cadre de la politique conventionnelle qui est régie par l'accord cadre de 2015, il y en a essentiellement trois.

Le premier est d'accorder des stabilités de prix à des produits qui ont investi en Europe ou sur le territoire national. Ce peut être un investissement sous forme d'empreinte industrielle, ou de la recherche et du développement, c'est assez varié. Cela veut dire que lorsqu'on va voir l'industriel pour baisser son prix, je vous rappelle que l'histoire naturelle d'un prix au cours du temps est d'être baissé, l'industriel peut obtenir une stabilité de prix en excipant de ses investissements. Autrement dit, il peut différer sa baisse de 12, 24 ou 36 mois.

Le deuxième outil est ce qu'on appelle les « crédits CSIS (en lien avec le Conseil stratégique des industries de santé) ». Ce sont des avoirs qui permettent aux industriels qui les obtiennent de payer tout ou partie de leurs remises. C'est donc un moyen d'atténuer les remises qui affecteront un produit, et donc de remonter son prix net. Ces crédits sont attribués chaque année par le CEPS après une analyse des investissements de l'industriel. Cela existe depuis quasiment une dizaine d'années.

Aujourd'hui il y a explicitement une reconnaissance des investissements par ces deux mécanismes. Il est

très important d'avoir des mécanismes qui permettent de reconnaître l'investissement d'un côté sans perturber la fixation du prix. Celle-ci est aujourd'hui entièrement drivée par la valeur ajoutée thérapeutique d'un produit, par rapport à une référence et c'est un enjeu majeur en terme de concurrence entre les produits et en terme de régulation.

Il y a un dernier élément qui croise avec les produits en rupture d'approvisionnement qui ont été évoqués. Le CEPS pratique aussi des hausses de prix. Certes, il en pratique beaucoup moins que des baisses. Mais il répond à la situation critique d'un produit qui disparaîtrait du marché français en permettant la hausse de son prix, sous un certain nombre de critères. Leur ensemble a vocation à s'assurer que la hausse de prix va permettre la pérennité de l'accès au produit. Cette décision de hausse, prend en compte le prix de revient industriel et l'analyse de ce qui fait que le produit pourrait disparaître demain.

La renégociation de l'accord cadre a aussi été évoquée lors de cette table ronde. Elle n'est pas achevée et des questions importantes se posent encore. Nous avons cherché à faire évoluer les outils que nous avons. Il s'agit là, non pas des conclusions de la négociation de l'accord cadre, mais plutôt de la position du Comité économique des produits de santé dans cette négociation avec le Leem et des avancées qu'il a voulu mettre en débat.

La première proposition que porte le Comité est d'augmenter les avoirs sur remise, de façon à pouvoir reconnaître encore mieux les implantations industrielles. La deuxième orientation est de trouver d'autres scénarios de stabilité de prix en lien avec des investissements. Une mesure particulièrement innovante est en discussion aujourd'hui, on pense qu'elle a des chances raisonnables d'aboutir à un accord entre le Leem et le CEPS, il s'agit de la reconnaissance des exportations. Effectivement, c'est un point que l'on n'a pas abordé mais comme la France est un pays qui est particulièrement référencé du fait du niveau bas de ses prix, la politique de baisse de prix ici a des impacts à l'international. Des baisses de prix à la fin de la vie des produits anciens peuvent avoir des conséquences majeures sur sa tarification dans les autres pays. En donnant quelques années de stabilité aux produits qui sont massivement exportés, on permet à une entreprise sur le territoire national de pratiquer des tarifs plus intéressants à l'étranger, en ne compromettant pas ce qu'on appelle le « *benchmark* ».

Enfin, la quatrième piste est d'élargir les possibilités de hausse de prix. Par le passé elles étaient réservées à des

produits qui étaient indispensables, c'est-à-dire uniques, et qui aboutissaient à un besoin non couvert s'ils disparaissaient. Aujourd'hui, dans une nouvelle approche des hausses de prix, on s'autorise à s'intéresser à des classes de produits qui pourraient poser un problème si elles se raréfiaient ou si elles venaient à disparaître.

Ces mesures sont au service d'un objectif principal : celui de disposer de produits. S'il y a un autre objectif, peut-être faut-il utiliser d'autres mesures.

Avant de conclure, je voudrais revenir sur la reconnaissance des économies qu'apporte un produit. Michael Danon l'a évoqué dans son intervention. Considérer dans le prix d'un nouveau produit les économies induites par celui-ci soulève d'énormes difficultés.

La première est la démonstration. Généralement, l'allégation de réduire des coûts ne s'appuie pas sur une évaluation médico économique à la HAS qui peut considérer l'efficacité mais aussi l'impact budgétaire. Comme je l'ai dit en début d'intervention, le Comité souhaite avant tout s'appuyer sur les avis scientifiques issus de la HAS.

La deuxième difficulté est la réalité ou la transposabilité de ces économies dans la vie réelle. On prend toujours l'exemple caricatural des lits de gastroentérologie ou des pathologies après les traitements de l'hépatite C : il n'ont pas été réduits alors que pour autant les malades sont guéris. Il y a donc des impacts que le produit seul n'est certainement pas en mesure de garantir. D'autres dimensions sont impliquées : politiques, des décisions nationales, régionales, ou des assureurs, et on ne peut pas transposer cela directement dans le prix.

Quand bien même on acquerrait la certitude que, par ses impacts organisationnels ou autres, un produit induit des économies pour la société, on pourrait se poser la question de savoir à qui elles doivent bénéficier. Est-il logique que ce soit l'industriel qui en bénéficie ? Le fait d'avoir un produit plus moderne, plus récent, plus efficace ne doit-il pas, finalement, bénéficier à la totalité du système de santé ?

Un dernier mot. On a dit qu'il fallait que le CEPS soit interministériel, je rassure tout le monde : il l'est par construction. Il associe des représentants du ministère de la santé, du ministère de l'économie et des comptes publics, du ministère de l'industrie, des caisses d'assurance maladie et des organismes complémentaires. On est vraiment dans une approche plurielle pour la conduite de la négociation d'un prix. ■

TABLE RONDE 2 : PROCÈS-VERBAL DES QUESTIONS/RÉPONSES

Modérateur : Pierre LEVY

Maîtres de conférence en Sciences économiques, Université de Paris Dauphine

Modérateur : Quel est le point de vue de la Commission de la Transparence vis-à-vis d'une mutualisation de l'évaluation du bénéfice thérapeutique au sens le plus scientifique du terme à l'échelle européenne ? Est-ce que c'est envisageable ? Est-ce que c'est possible ? Quels sont les résultats des expériences qui sont faites dans ce domaine-là ?

P. Cochat : À mon sens, c'est parfaitement mutualisable dans la mesure où on est dans le domaine du scientifique, c'est certainement l'élément le plus mutualisable à l'échelle européenne voire même au-delà si la question se posait. La réponse clairement est « oui » à ce sujet-là pour ce qui concerne l'assessment.

Après, c'est vrai que l'évaluation que nous faisons de la SMR répond comme vous le savez à une doctrine qui est franco-française mais dont l'assise est internationalisable, c'est certain.

V. Paris : J'ai pas mal réfléchi à cette question dans le passé et un peu suivi ce qui se passait au niveau de l'Europe. C'est sûr qu'une évaluation au niveau européen, en tout cas de tous les aspects cliniques, ça paraît intuitivement une bonne idée et je crois même qu'au fond c'est une bonne idée. Les obstacles à la mise en œuvre c'est d'une part qu'il reste quand même, c'est vrai, des appréciations différentes, peut-être moins sur les essais cliniques qui sont mobilisés etc. mais sur toute la partie... je ne veux pas dire « subjective » parce que tout cela est très basé sur la science, mais malgré tout il y a toujours une partie de jugement dans l'appréciation d'un bénéfice clinique ou dans un risque. Ça ne peut pas être complètement mathématisable et les études qui ont comparé les évaluations faites par plusieurs agences d'évaluation sur les mêmes produits montrent qu'il peut effectivement exister des différences dans l'appréciation d'une valeur ajoutée thérapeutique, sans compter même la question des comparateurs qui peut poser un vrai problème si on compare la France et la Roumanie. Il y a des obstacles si l'on peut dire « méthodologiques », et aussi des différences de jugement. Malgré tout ça paraît souhaitable.

Il y a deux craintes qui s'expriment quand même par rapport à tout ça. Une crainte des personnes qui font le parallèle avec la création de l'EMA et qui voient dans cette agence et dans ce niveau européen une institution qu'ils considèrent en partie capturée par l'industrie pharmaceutique dont le *lobbying* est plus facile car plus centralisé. J'avais lu des choses très intéressantes sur cette question. Je n'ai pas d'avis personnel là-dessus, disons qu'il y a probablement un risque.

La deuxième difficulté dans le texte tel qu'il était présenté, la proposition du nouveau règlement, c'est le caractère incontournable de l'évaluation qui était produite au niveau européen. C'est-à-dire qu'au niveau national on ne pouvait pas refaire une évaluation dont on n'était pas éventuellement satisfait.

A mon avis le problème c'est moins qu'on ne puisse pas refaire une évaluation que le problème de définir quel sera le rôle de cette évaluation dans le processus de prix et de remboursement, parce qu'après tout on n'est pas obligé de rester fixé sur le rôle qu'elle a actuellement. On peut introduire d'autres règles qui seraient peut-être encore moins explicites et moins formalisées qu'aujourd'hui.

P. Cochat : Je partage tout à fait ton avis Valérie, j'ai envie de dire que ce qui reste un petit peu national c'est d'une part le parcours de soin et la stratification thérapeutique qui restent un peu national. Mais à moyen terme, à long terme, je ne sais pas comment il faut s'exprimer, je pense que même l'europanisation ou l'internationalisation de ces deux concepts ne peut que les améliorer. Mais là aussi je pense que cela pourrait être une ouverture intéressante de partager ces deux aspects « nationaux » avec d'autres pays. En tout cas c'est un avis vraiment personnel. Je suis vraiment ouvert à toutes les autres options, je crois qu'il y a des arguments dans tous les sens, mais mon avis ce serait plutôt ça.

M. Danon : Je peux rebondir parce que j'avais introduit un peu cette question d'aller vers une évaluation plus européenne tout à l'heure et comme le professeur Cochat n'a pas pu entendre mon intervention je m'exprime pour dire qu'effectivement c'est une réflexion intéressante avec le parallèle sur ce qui s'était passé sur l'enregistrement pour les autorisations de mise sur le marché et la construction européenne.

Nous avons deux interrogations. Pourquoi la même molécule peut être évaluée différemment d'un pays à l'autre ? On a des exemples dans les deux sens, c'est-à-dire des molécules qui sont évaluées plus favorablement en France qu'à l'étranger ou inversement. Le deuxième point, c'est la conséquence forte pour les industriels et aussi pour les patients, parce qu'on a un certain nombre d'exemples où dans certains pays, notamment en France, les patients n'auront pas accès à un traitement parce que l'évaluation qui aura été faite en France aura été moins favorable que dans un autre pays. Ça nous interroge et le G5 avec le Leem a décidé de lancer une étude, je crois qu'il n'y en a pas de récente là-dessus, de comparaison

entre les avis de la Commission de la Transparence et ceux des commissions comparables des 4 autres grands pays européens. Cette étude sera effectuée par un prestataire extérieur à nos organisations pour disposer d'une analyse approfondie de la situation, au-delà des exemples qu'on peut avoir chacun en tête mais qui sont des exemples. Il faut aller au-delà des exemples pour avoir une étude plus scientifique et plus quantifiée de cette situation.

En tout cas, je me réjouis de ce que vous avez pu dire parce que je pense que sur beaucoup de choses on vous rejoint. J'approuve aussi les aspects plus méthodologiques que mentionnait Valérie Paris qu'on partage aussi bien sûr. On sait bien que ce n'est pas simple mais on pense que c'est quand même la direction qu'il faut prendre.

P. Cochat : Je vous rejoins parce que ce que vous avez donné comme réserve en est une et n'en est pas une. Parce que finalement ce qui laisse une identité à la démarche française c'est qu'on répond à une doctrine qui a été étiquetée par une institution française, ce qui donne un cadre assez précis à l'évaluation que l'on fait. Mais l'idéal en théorie dans la mesure où moi je ne sortirais pas de l'évaluation scientifique, cette évaluation scientifique peut très bien être internationalisée. Actuellement je pense que chaque pays a sa doctrine, c'est certain, mais c'est à la marge, ce sont des nuances, je pense que les maladies sont tous les mêmes, le cancer du foie en Allemagne ou au Danemark c'est pareil donc je trouve que ce n'est pas choquant.

Après, il faudra s'adapter quand même parce qu'on a à faire à des maladies d'une part mais à des patients d'autre part. Le côté maladie est internationalisable, le côté patient peut être moins parce qu'il est forcément associé à une économie, à une culture, à une stratégie etc. Donc il y a une adaptation à faire entre l'objectivité de l'évaluation scientifique que l'on souhaite tous faire d'ailleurs, toutes les agences internationales et les parcours de soin propres à chaque pays, et les stratifications thérapeutiques qui sont d'ailleurs liées au parcours de soin et qui sont propres à chaque pays. Donc je pense que même si ça se fait, ça va quand même prendre du temps parce que ces deux aspects-là ne vont pas se régler du jour au lendemain.

M. Danon : Je voudrais rebondir sur le fait qui a été évoqué sur la question des prix. J'ai bien entendu les interventions de tous les orateurs sur ce sujet. Il y a quand même une question qui m'interpelle. Je rappelais tout à l'heure sur le chat que la France qui était la première productrice de médicaments en Europe il y a 10 ans est maintenant numéro 6. Beaucoup d'autres pays européens sont passés devant nous en termes de production industrielle. Et puis beaucoup plus récemment évidemment, avec la crise sanitaire actuelle, on se rend bien compte que la question de l'indépendance sanitaire est forte et elle est posée par les pouvoirs publics, par les médias, par la population. Donc je veux bien que les prix n'aient aucun rôle là-dedans mais quand même. Quand on est une entreprise et un industriel, la fixation du prix

a des conséquences sur les décisions économiques qu'on peut prendre à moyen ou long terme.

Que l'instrument « prix » ne soit pas le seul, bien évidemment. Mais qu'il ne soit pas utilisé en partie pour orienter dans un sens favorable à l'indépendance sanitaire, à la force industrielle du pays, pour orienter les décisions des industriels concernés, ou pas suffisamment, je trouve ça dommage. J'ai l'impression qu'on a un peu une situation schizophrène, d'un côté on déplore qu'on n'ait pas l'indépendance sanitaire, on déplore qu'on ait perdu des places dans le ranking international par rapport à nos voisins européens et en même temps on dit « non, les prix ne doivent pas tenir compte, ou pas beaucoup, de ces éléments-là ». Je n'ai pas la solution clé en main mais je pense que ça mérite réflexion.

Modérateur : Ce modèle dual consiste à séparer des critères d'ordre industriel de critères d'ordre purement médical ou de bénéfice thérapeutique, est-ce que vous l'assumez complètement ou est-ce que vous ne pensez pas qu'il faudrait le revoir ?

J.P. Sales : Il est difficile de répondre à votre question. J'ai introduit ma présentation sur la façon dont on fixait les prix, en précisant qu'on avait une contrainte forte législative et réglementaire sur la méthodologie.

Vous parlez d'un système dual, je ne sais pas si on s'est bien compris. Un produit innovant d'ASMR 1,2,3 a certes un prix européen mais la fixation de son prix réel net obéit aux mêmes règles que les 4 et les 5 c'est-à-dire : quelle est sa plus-value par rapport à une stratégie qui existe dans notre pays qui a déjà un coût et ceci doit-il être valorisé ? On pratique exactement de la même façon, il n'y a pas de différence en terme de méthode dans la détermination du prix. Là où le système est peut-être dual c'est peut-être effectivement entre reconnaissance d'investissement industriel d'un côté et valeur thérapeutique de l'autre, où la distinction est plus affirmée, j'en ai exposé les différents mécanismes possibles.

Sur le prix, je voudrais faire remarquer que le débat sur les prix trop bas a pour effet de venir occulter un débat précédent sur les niveaux de prix des innovations dont finalement on parle beaucoup moins maintenant. En fixant le prix des innovations à des niveaux très élevés et ce depuis plusieurs années, et ça a été un sujet de débat je pense y compris dans cette enceinte, il n'y a pas eu d'innovation produite en France. Il en est ainsi des dernières innovations depuis 2015, les médicaments de l'hépatite C puis des immunothérapies et enfin des thérapies géniques. Alors que le signal « prix » que l'on donnait, c'est-à-dire le fait qu'on était capable de dépenser énormément pour ces produits, renforcé par ailleurs par des orientations explicites, comme le plan cancer depuis 10 ans qui dit qu'on est prêt à payer très cher des anti-cancéreux, ou le plan maladies rares qui dit qu'on est capable de payer très cher les traitements des maladies rares. Malgré ces affichages, qui ne sont pas que des affichages, mais correspondent à des dépenses réelles, il

n'y a pas eu de production nationale ou de relocalisation de ces innovations cette dernière décennie. Ceci interroge vraiment sur la portée réelle qu'aurait l'augmentation d'un prix pour faire revenir des industries en France.

M. Danon : J'entends bien ce que dit Jean-Patrick Sales et je pense qu'une des voies de sortie c'est le cadre de la négociation et de toute façon les relations entre les industriels et le comité déroulant bien le cadre des négociations avec des engagements réciproques. Je pense que la discussion autour du prix peut s'accompagner de demandes de la part du comité d'engagements de l'industriel sur un certain nombre d'éléments. Après, chaque partie décide de sa position et de son accord ou non. On est dans le cadre d'une négociation et c'est très bien. Cette négociation permet à chaque partie d'indiquer quels sont les éléments qui lui paraissent nécessaires pour pouvoir aller dans le sens de l'autre partie. Je pense qu'on a le cadre juridique qui nous permet d'aller vers des accords gagnant-gagnant.

Modérateur : Est-ce qu'on pourrait imaginer côté Transparence ou côté CEESP qu'on prenne en compte pour des arguments d'ordre clinique des arguments de type approvisionnement ou qualité de la production pour valoriser différemment le médicament et est-ce que du côté CEESP on pourrait imaginer que les avis d'efficacité jouent un rôle un peu plus explicite dans la négociation de prix ?

P. Cochat : Vous avez interrogé la Commission de la Transparence en premier donc je prends la parole en premier pour dire que je ne suis pas d'accord. On en discute beaucoup c'est évident, le problème de l'approvisionnement c'est un élément dont on discute mais plus à titre d'information pour éclairer le besoin médical, qu'à titre de critère de jugement. Je pense que cela ne doit pas rentrer dans les critères de jugement, on quitte le domaine scientifique. Ou alors si, c'est un aspect scientifique mais qui n'est pas celui sur lequel on se base et ce qui serait logique ça serait plutôt l'inverse, baser les problèmes d'approvisionnement sur les données scientifiques. Je raisonne plutôt dans l'autre sens. C'est un vœu pieux, c'est très théorique ce que je vous dis là mais je pense quand même qu'en l'état actuel notre rôle de commission de transparence ou équivalent dans les autres pays européens est justement de s'affranchir de ces aspects-là.

V. Paris : Tu as surtout posé la question des bénéfices sociétaux, je ne sais pas si tu incluais la prévention des ruptures d'approvisionnement dans ces bénéfices sociétaux, ce sont deux sujets qui sont quand même un peu différents.

J'aurais dû dire tout à l'heure que quand même les laboratoires ont la possibilité, s'ils le souhaitent, de proposer une analyse avec une perspective sociétale en prenant en compte les coûts indirects. Ce n'est pas l'analyse de référence mais si on est sur un produit pour lequel il y a des bénéfices pour la société qui sont particulièrement élevés on peut le faire. Et comme de toute façon on n'a pas de

seuil, c'est toujours quelque chose qui potentiellement peut être pris en compte dans la délibération au moment de la négociation du prix, mais on ne saura pas comment. Pour l'instant cette possibilité existe.

La possibilité d'inclure dans l'évaluation économique quelque chose qui serait plus en rapport avec les risques de rupture, je ne vois pas directement comment l'inclure dans un avis d'efficacité. Par contre on pourrait imaginer, mais alors là j'improvise, ce n'est pas une discussion très approfondie de la CEESP que je livre là, c'est plutôt une improvisation, on pourrait très bien imaginer faire une évaluation d'un aspect économique des ruptures qui serait de définir peut-être une certaine sorte de fragilité, fragilité sur des produits qui seraient à risque de rupture de stock, soit parce que le principe actif n'est produit que dans un seul endroit dans le monde où qu'il soit d'ailleurs. Parce que si c'est une catastrophe naturelle, ce n'est pas forcément la Chine, ça peut être le sud de l'Italie, ou ça peut être n'importe quel endroit. Quand il y a une partie du médicament qui est produit dans un seul endroit c'est une fragilité. Quand une partie est produite seulement dans un pays, dans plusieurs endroits mais tous en Chine par exemple ça peut être une fragilité aussi en cas de conflit, peut-être pas armé mais en tout cas commercial ou de fermeture des frontières etc.

Mais typiquement ça ne va pas du tout concerner les nouveaux produits, les produits innovants. Encore une fois ça serait une activité totalement différente de la Commission d'Evaluation Economique des Produits de Santé pour dire « attention sur ces produits là il faut faire quelque chose ». Typiquement ce ne sont pas les produits innovants. La majorité des produits innovants sont même plutôt – M. Danon pourra peut-être me confirmer – produits en Europe ou aux États-Unis. Sur les produits vraiment innovants, vraiment nouveaux, on n'est pas sur des principes actifs qui viennent de Chine, de ce que j'ai compris en tout cas.

Pour moi ce sont quand même deux problèmes bien différents, ce ne sont pas les mêmes types de produits.

J.P. Sales : Je voudrais compléter. Je pense qu'on ne parle pas forcément toujours de la même chose quand on commence à mélanger l'approvisionnement et l'implantation industrielle. L'approvisionnement (ou la sécurité d'approvisionnement) peut être garanti de multiples façons. En tout début de séance vous avez parlé du décret « stocks » (qui impose aux industriels des stocks minimaux pour certains produits), c'est une façon de garantir un approvisionnement sans aucune implantation de fabrication sur le territoire. Inversement si une implantation sur le territoire ne fait que du conditionnement cela apporte une sécurité à peu près nulle. Le jour où le principe actif, issu du seul producteur mondial situé loin de France dans l'exemple que donnait Valérie, fait défaut, votre usine de conditionnement est inutile.

Donc, il faut bien différencier l'implantation industrielle qu'on peut analyser comme une richesse et la sécurité

d'approvisionnement qui est quelque chose que l'on peut chercher à garantir sur le plan sanitaire. Et les réponses que l'on peut apporter pour donner cette garantie sont multiples. Effectivement il peut y avoir la localisation d'une grande partie de la chaîne de production qui soit sur le territoire national. Il peut y avoir également des approvisionnements qui soient diversifiés auprès de plusieurs producteurs, il peut y avoir aussi des stocks, il peut y avoir autrement des engagements de nature financière des industriels qui seront plus à même de satisfaire la demande française qu'une autre demande.

Dans la perspective d'un payeur, et je fais là un petit peu de fiction, il me semble possible de dire « je vais me payer une garantie de sécurité d'approvisionnement ». On rejoint une préoccupation sanitaire et c'est comme si on souscrivait une assurance. Cette garantie est « monétisable ». Mais encore faut-il être capable de l'analyser avec précision. Cela veut dire que la chaîne de production est étudiée, que les risques sont fléchés, et que face à chaque risque on met une garantie. Il serait simpliste de limiter l'analyse à la présence d'une usine sur le territoire.

M. Danon : Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit par Jean-Patrick Sales. Je voulais juste introduire deux autres éléments. Il y a un autre acteur qui sont les payeurs hospitaliers et dans les appels d'offre il y a un critère important qui peut être celui-là effectivement, la sécurité d'approvisionnement. C'est pour rappeler qu'il n'y a pas seulement le payeur sur le plan national mais également sur le plan local, les hospitaliers.

J'ai fait un commentaire sur le chat tout à l'heure mais je souhaite le partager avec tout le monde. Je veux indiquer que le G5 et les présidents des entrées du G5 ont pris une initiative qui est de travailler sur ce qu'on appelle le « *triple sourcing* ». Cela signifie que pour un certain nombre de médicaments que nous considérerons comme les plus importants, il y ait sur l'ensemble de la chaîne de production – et là je reprends ce que disait Jean-Patrick Sales puisque ce n'est pas simplement une étape qu'il faut prendre en compte mais c'est l'ensemble de la chaîne y compris au départ la production des principes actifs – à chaque fois que c'est possible, 3 fournisseurs, soit une production interne à l'entreprise soit des fournisseurs dont 2 se situeraient en Europe ou en France. Parce qu'effectivement un seul fournisseur c'est un risque énorme et comme le disait Valérie Paris ce n'est pas forcément parce qu'il est en Chine ou en Inde, ça peut être dans une région européenne ou même française qui subit une catastrophe totalement surprenante mais qui fait que la production s'arrête et qu'il y a un problème de fourniture de produits pour les patients. Donc la solution c'est de multiplier les fournisseurs et avoir des fournisseurs qui ne soient pas tous localisés dans la même région du monde pour pouvoir garantir la sécurité de l'approvisionnement pour ces produits.

On a commencé à travailler sur ces sujets avec nos patrons industriels depuis quelques mois. Je ne vous cache pas que c'est compliqué mais on pense que c'est tout à fait nécessaire à la fois pour nos entreprises et pour notre responsabilité en matière de santé publique.

Modérateur : Qui serait chargé de cette évaluation de non seulement la chaîne de l'approvisionnement mais aussi des risques et des impacts de ces risques de rupture d'approvisionnement ?

V. Paris : Je veux bien faire part de l'expérience des États-Unis, approchée lors du dernier rapport sur lequel j'ai travaillé à l'OCDE. Quand les États-Unis ont évalué ces risques, d'abord ils ne l'ont fait que pour la liste des médicaments essentiels, à peu près 350-380 médicaments, parce qu'effectivement c'est une analyse extrêmement fouillée, extrêmement minutieuse pour localiser tous les lieux de production. La *Food and Drug Administration* (FDA) a fait cette étude à partir de l'information que l'agence a dans ses dossiers. Je crois que l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a aussi cette information dans ses dossiers mais pas forcément de manière facilement extractible. Donc elle peut le faire et elle peut rendre d'ailleurs l'information extractible dans le futur. C'est probablement l'ANSM qui a le plus d'informations.

Après, il faut s'entendre sur la définition des produits critiques et savoir qui fait cette définition. Et c'est probablement un ensemble un peu plus réduit que les thérapies d'intérêt thérapeutique majeur qui sont quand même très très nombreuses. Je ne dis pas qu'elles n'ont pas d'intérêt mais je veux dire que le critique c'est plus réduit que ça.

J.P. Sales : Je pense que c'est vraiment une évaluation qui est à améliorer, même si des données existent déjà pour partie aujourd'hui à l'ANSM, ou à la Direction Générale des Entreprises. Arriver à avoir une information fiable, structurée, reproductible, analysable et ensuite exploitable par une instance comme le Comité par exemple, c'est encore du domaine de la prospective.

Le deuxième point c'est la liste des sujets critiques. S'il y a 2 ans on avait enfermé des experts dans une pièce pour leur demander une liste de médicaments sensibles, aucun n'aurait inscrit les curares, ni le paracétamol. Donc on voit bien que c'est un sujet périlleux et la clé d'entrée ne peut pas être une liste de produits. La clé d'entrée devrait être une approche plus systémique comme le disait Valérie.

Modérateur : Merci à tous. ■