

Du rôle directeur des Etats-Unis sur le marché du médicament

Les grandes évolutions de la dynamique de l'offre de médicaments dans les pays de l'OCDE ont leur origine aux Etats-Unis. Il s'agit de l'augmentation des coûts et des durées de R&D, du développement du marché des médicaments génériques et de la réduction des délais d'approbation des nouveaux médicaments.

par **Antoine Masson,**
Conseil général des Mines

Le marché nord-américain (Etats-Unis et Canada) des médicaments est en croissance forte (11 % en 2003) et représente aujourd'hui 49 % du marché mondial, contre 36 % en 1993 (1). Au moment où l'Europe prend conscience de son déficit de compétitivité dans le domaine pharmaceutique, il est important de souligner que c'est aux Etats-Unis, premier marché mondial, qu'au cours des dernières décennies, les grandes évolutions de la dynamique de l'offre de médicaments dans les pays de l'OCDE trouvent leur origine.

L'augmentation des coûts et des durées de R&D

Selon une étude de l'OCDE (2), c'est l'évolution de la réglementation aux

Etats-Unis qui a contribué à accroître l'utilisation de méthodes scientifiques pour développer des médicaments nouveaux. Après le drame de la thalidomide (3), les procédures d'autorisation de mise sur le marché ont été rendues progressivement plus contraignantes à partir de 1962 (*Kefauver-Harris Act*), car on ne pouvait plus s'en remettre uniquement à la liberté de choix du consommateur et à sa conscience des risques pour le protéger d'effets potentiels non désirés des médicaments (4). On en est donc arrivé aux Etats-Unis, puis en Europe, à un processus selon lequel il faut commencer par fournir aux autorités sanitaires des données sur l'innocuité chez l'animal et des résultats d'essais cliniques chez l'homme en trois phases, avec chacune un nombre croissant de volontaires testés. Ces phases d'essais sur l'homme durent aujourd'hui au total environ 6 ans.

La durée totale moyenne, aux Etats-Unis, entre le début de la phase de recherche et l'arrivée sur le marché d'un nouveau médicament est passée de 6,7 ans dans les années 70 à 8,5 ans dans les années 80 et à 9,1 ans dans les années 90 (5). Cette durée est aujourd'hui estimée à 12 ou 13 ans par le LEEM (6). Parallèlement, selon l'OCDE, les coûts de R&D ont triplé entre 1962 et 1969, et doublé encore dans les années 1970 (7). Dans les années 80 et 90, les coûts de R&D ont continué à croître, sans que le contexte réglementaire change significativement : Datamonitor (8) estime que le coût moyen (9) de R&D pour une molécule véritablement innovante est passé d'environ 50 M\$ en 1976 à environ 800 M\$ en 2000. Les explications couramment

avancées sont la diminution du stock d'innovations potentielles, l'arrivée de nouvelles techniques (synthèse génétique, biologie moléculaire) et l'augmentation des exigences des autorités sanitaires (comme on l'a vu précédemment). Il a toutefois été constaté que les médicaments les plus importants accèdent au marché plus tôt et ont des coûts de développement moindres (10).

En Europe, les évolutions de la réglementation ont été fortement influencées par le modèle américain, la France s'adaptant plus tardivement (fin des années 70) que le Royaume-Uni ou l'Allemagne. Certains auteurs (11) considèrent que ce retard a eu pour

Les évolutions de la réglementation en Europe ont été fortement influencées par le modèle américain

(1) Source : LEEM, *Le médicament en France, Données 2003*, p. 61.
 (2) Jacobzone S., *Pharmaceuticals policies in OECD countries : reconciling social and industrial goals*, OCDE, 2000, p. 17.
 OCDE, *op. cit.*, p. 17.
 (3) La thalidomide fut mise sur le marché en 1957. Elle fut vite prescrite aux femmes enceintes, afin de combattre les symptômes associés à la nausée du matin. Il apparut que ce médicament, ingéré dans le premier trimestre de la grossesse, empêchait le fœtus de se développer correctement. Des milliers d'enfants naquirent avec des malformations congénitales.
 (4) Cf. Temin P., *Regulation and the Choice of Prescription Drugs*, *American Economic Review* ; 70(2), 301-05, 1990, cité par OCDE, *op. cit.* ; p. 17.
 (5) OCDE, *op. cit.*, p. 18.
 (6) Les Entreprises du Médicament (LEEM), *op. cit.*, p. 7.
 (7) OCDE, *op. cit.*, p. 18.
 (8) Datamonitor, cité par Moreau A ; Rémond S. et Weinmann N., *op. cit.*, p.94.
 (9) Il s'agit d'un coût **moyen** : dans certaines spécialités, les coûts sont moindres.
 (10) Dranove D. et Metzler D., *Do Important Drugs Reach The Market Sooner ?*, *RAND Journal of Economics*, 25, 3, automne 1994, pp. 402-423, cité par OCDE, *op. cit.*, p. 18.
 (11) Thomas L. G.III, *Industrial Policy and International Competitiveness in the Pharmaceutical Industry*, in R.B. Helms, *Competitive Strategies in the Pharmaceutical Industry*, AEI press, Washington, 1995.
 Barral E., *20 ans de résultats de recherche pharmaceutique dans le monde*, Rhône Poulenc Rorer, 1995.
 Ces deux auteurs sont cités dans OCDE, *op. cit.*, p. 18.

conséquence d'affaiblir le potentiel de R&D de l'industrie française.

Allongement de la durée de protection par le brevet et développement des génériques

D'après l'étude de l'OCDE (12), un autre changement réglementaire majeur s'est produit dans les années 80 aux Etats-Unis. Le nombre croissant de brevets venant à expiration et la diminution du nombre d'années pendant lesquelles la protection était effective (du fait de l'augmentation de la durée de la R&D) ont amené les pouvoirs publics, d'une part, à allonger la durée de protection de la propriété intellectuelle par le brevet et, d'autre part, à favoriser le développement du marché des médicaments

généralistes, (*Waxman-Hatch Act*, 1984). En particulier, les fabricants de génériques ont été dispensés de fournir des données

sur la sécurité et l'efficacité du produit (13) quand ils déposent un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché avant expiration du brevet du médicament *princeps*. Les dispositions sur l'allongement de la durée de protection par le brevet ont permis aux entreprises innovantes d'avoir des retours initiaux sur investissement plus importants. Parallèlement, le développement des génériques a eu pour conséquence de diminuer leurs revenus à long terme sur leurs médicaments anciens.

Selon cette même étude de l'OCDE, dès la fin des années 80, des pays d'Europe avec des prix élevés, tels que l'Allemagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni ont suivi le mouvement. En France, les premières mesures pour favoriser la diffusion des génériques ont été plus tardives : le décret fixant les normes des génériques au répertoire de l'Agence du Médicament date de 1997 et le droit de substitution par le pharmacien d'un générique à un *princeps* est entré en vigueur en 1999.

Et, plus récemment, au niveau européen, la directive du 31 mars 2004 (14) a creusé les mêmes sillons. D'une part, elle a allongé d'un an de la durée de protection des données pour les essais pré-cliniques et cliniques en cas d'indication thérapeutique nouvelle. Et, parallèlement, elle donne la possibilité, pour un «génériqueur», de déposer, sans fournir les résultats d'essais cliniques ou pré-cliniques, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché huit ans (au lieu de dix ans auparavant) après l'autorisation de mise sur le marché d'un *princeps*.

Accélération des délais d'approbation

Aux Etats-Unis, juste après les modifications législatives de 1984, la durée moyenne de protection par le brevet

d'un nouveau médicament après sa mise sur le marché est passée de 8 à 10 ans (15). Plutôt que d'essayer d'augmenter

encore la durée de validité des brevets, on a préféré travailler à l'accélération des délais d'approbation des nouveaux médicaments par la *Food and Drugs Administration* (FDA). Entre 1984 et 1992, le délai moyen a été abaissé à 14 mois (16).

En Europe, il semble que ce processus soit actuellement en cours. Le groupe de travail, dit du G 10, regroupant industriels et institutionnels et mis en place par la Commission européenne à la suite du Symposium sur la compétitivité de l'industrie pharmaceutique européenne de décembre 2000, a formulé, dans son rapport daté du 26 février 2002, une recommandation engageant les Etats membres, à réduire les délais d'accès aux marchés (17), pour le bénéfice des patients et des industriels. Parallèlement, en France, les laboratoires industriels de recherche (LIR) puis les acteurs de santé du pôle privé, réunis au sein du mouvement Santé en Action, ont demandé, dans des documents rendus

publics début 2002 (18), une réduction des délais entre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'entrée effective dans le panier de soins, au nom de l'universalité de l'accès aux traitements modernes et de l'innovation.

Et demain ?

Demain, aux Etats Unis, la question de la régulation des prix médicaments se posera probablement avec force. Actuellement, les prix des médicaments sont libres. Mais la réforme du *Medicare*, système fédéral d'assurance médicale des personnes âgées de plus de 65 ans, adoptée fin 2003, change profondément le paysage. Cette réforme étend, à partir de 2006, les prestations de ce régime au remboursement des médicaments. A l'horizon 2010, c'est 50 % des achats de médicaments qui pourraient être financés par les systèmes publics d'assurance maladie *Medicaid* (régime pour les personnes nécessiteuses) et *Medicare* (19). Peut-on imaginer que le Gouvernement fédéral ne cherchera pas à peser sur les prix pour maîtriser cette importante dépense ?

La France, où des politiques publiques de régulation des dépenses de médicament sont mises en œuvre depuis long-

(12) OCDE, *op. cit.*, p. 22.

(13) Schacht W., *The Hatch-Waxman Act : Legislative Changes in the 108 th Congress Affecting Pharmaceutical Patents*, Congressional Research Service, April 30, 2004.

(14) Directive 2004/83/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

(15) OCDE, *op. cit.*, p. 90.

(16) General Accounting Office, *FDA Drug Approval Review Time Has Decreased in Recent Years*, GAO/PEMD 96-1, 1995, cité par OCDE *op. cit.*, p. 22.

(17) « **Recommandation III** : Respecting national competence, Member States should examine the scope for improving time taken between the granting of a marketing authorisation and pricing and reimbursement decisions in full consistency with Community legislation. To do this with a view to securing greater uniformity and transparency between markets and rapid access of patients to medicines ». High level Group on Innovation and Provision of medicines - *Recommendations for action - G10 Medicines-Report*, Commission Européenne, 7 mai 2002.

(18) - *Médicament et progrès thérapeutique : propositions pour le 21^e siècle*, Laboratoires Internationaux de Recherche, mars 2002.

- *Projet National pour la Santé*, Santé en Action, 27 mars 2002.

(19) Source : *Revue Santé - Sciences de la vie*, États Unis, Ambassade de France aux États Unis, n° 21, décembre 2003.

La France vue par la « pharma » américaine : trois questions à Frédéric Champavere, Président de l'Agipharm

L'Agipharm regroupe les principaux laboratoires pharmaceutiques américains implantés en France (1). Ses membres représentent 7,4 % du marché français et 370 Me d'investissements en R&D en 2003. Nous avons rencontré son président, Frédéric Champavère, également président de Janssen-Cilag.

Les Américains considèrent-ils que la France est attractive aujourd'hui ?

Si le marché français reste l'un des tout premiers mondiaux, cela ne suffit malheureusement plus à séduire les investisseurs. Une étude, menée en 2002 (2), a clairement montré que ceux-ci attendaient des améliorations en matière de fiscalité, d'accès au marché et de partenariats avec les pouvoirs publics.

Or, sur le médicament, la France conserve une vision économique à court terme, ignorant les dimensions industrielles et de recherche. Preuve en est le niveau des taxes spécifiques à l'industrie pharmaceutique et le seuil de croissance autorisé (3) irréaliste (1 %), imposé dernièrement pour les trois années à venir.

Quels sont les enjeux pour le secteur ?

Le premier, très actuel, est de voir les investissements captés par

d'autres pays tels l'Irlande ou la Suisse qui mènent des politiques attractives ; sans oublier le retard accumulé sur les leaders européens : le Royaume-Uni et l'Allemagne. Ce qui pourrait se traduire, dans le pire des cas, par des délocalisations.

A long terme, c'est l'avenir même de la recherche pharmaceutique française qui est en jeu. Ainsi, les biotechnologies, qui représentent l'avenir des traitements thérapeutiques, impliquent des coûts colossaux de R&D, mais aussi de production. Il faut donc inciter nos industries à réaliser les investissements nécessaires, sans quoi ces espoirs risquent d'être déçus. C'est également le cas pour les nanotechnologies ou encore la pharmacogénomique.

Quelles sont les propositions de l'Agipharm ?

Aux yeux des investisseurs, la fiscalité reste déterminante. Il faut donc alléger les taxes spécifiques pesant sur notre secteur et revoir certains modes de calcul, incompréhensibles vus de l'étranger. Nous proposons notamment de baser la clause de sauvegarde sur le CA et non plus sur la croissance et ce, afin de moins pénaliser l'innovation.

L'accès au marché doit être facilité pour les innovations, en termes de délais comme de prix. Cela passe d'abord par une évaluation transparente avec des critères compréhensibles par tous. Ensuite, il faut garantir la stabilité des prix, à un niveau européen, idéalement pendant toute la durée du brevet. Par ailleurs, une initiative simple serait d'élargir à l'ensemble des ASMR la procédure accélérée de « dépôt de prix », que tout le monde s'accorde à trouver efficace mais qui n'a aujourd'hui bénéficié qu'à très peu de produits. Selon une étude récemment réalisée par Nextep, le

coût de cet élargissement serait très faible pour la collectivité (moins de 70 M€ par an soit à peine 0,35 % des remboursements).

Enfin, les relations entre l'Etat et l'industrie mériteraient d'être renforcées. En termes de partenariats avec les organismes publics, comme l'Inserm, cela permettrait de développer de nouvelles synergies de recherche. Et, l'amélioration de la visibilité conventionnelle serait un signal positif pour les investisseurs.

Nous souhaitons que ces propositions soient discutées rapidement, notamment dans le cadre du Conseil stratégique qui rendra ses conclusions au Premier ministre en mars prochain. Des mesures concrètes devront ensuite être prises afin d'améliorer l'attractivité de la France dans ce secteur crucial, d'abord pour les patients, mais aussi pour l'économie française.

Propos recueillis par Antoine Masson

(1) Abbott, Allergan, Amgen, Baxter, Biogen Idec, BMS, Cephalon, Genzyme, Janssen-Cilag, Lilly, MSD&Chibret, Organon, Pfizer, P&G Pharmaceuticals, Schering-Plough, Wyeth.

(2) « Les investissements des laboratoires pharmaceutiques Nord-américains en Europe : quelle place pour la France ? » - Novembre 2002 - Nextep !

(3) Au-delà, la croissance est taxée jusqu'à 70 % par le biais de la Clause de sauvegarde.

temps, ferait-elle alors, pour une fois,
figure de précurseur par rapport aux
États-Unis ? ●