

ANALYSE SECTORIELLE **PHARMACIE**

2018



FORMATION



EXPERTISES / ETUDES



ACCOMPAGNEMENT



Analyse sectorielle

Industrie pharmaceutique

SOMMAIRE

Introduction	2
I. Des entreprises pharmaceutiques qui sont en meilleure santé que les comptes de l'assurance-maladie.	4
A. Les entreprises du médicament sont globalement en bonne santé	4
B. Santé publique et contraintes budgétaires : les arbitrages de l'assurance-maladie...	12
C. L'envolée du prix des nouveaux médicaments « innovants »	24
II. Recherche-développement, système de brevets et situations de monopoles temporaires	30
A. La recherche-développement : qui et quoi ?	30
B. Brevets : propriété privée versus santé publique ?	34
III. Le parcours du médicament de l'AMM au remboursement	38
A. Autorisation européenne de mise sur le marché des médicaments	38
B. SMR et ASMR : négociation nationale du prix et du remboursement éventuel	43
C. Pharmacovigilance et importance des officines	46
IV. Production et emploi	48
A. Production de médicaments en France	48
B. Emploi et sous-traitance	55
C. Enjeux de la répartition pharmaceutique	67
v. Dialogue social.....	
Conclusion, perspectives et propositions	69

Introduction

A la demande de la FCE-CFDT, IDEFORCE a réalisé une étude sectorielle sur le secteur de l'industrie pharmaceutique, en perspective des Assises de la Pharmacie, organisées le 12 décembre 2018, à Paris.

Le LEEM, syndicat employeur des entreprises du médicament, publiait en novembre sur son site Internet le dernier Baromètre qui se propose d'évaluer la relation de confiance entre les Français et les médicaments¹. Il faut avouer que les médicaments et les firmes pharmaceutiques pâtissent d'une **mauvaise image** auprès du grand public depuis quelques années. Pourquoi ?

Leur mission est pourtant noble : fabriquer des médicaments pour soigner les patients. Un **médicament** est, en effet, une substance possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines et animales, qui peut également aider à établir un diagnostic, ou permettre de rétablir, corriger ou modifier des fonctions physiologiques².

Le problème est que l'industrie pharmaceutique fait beaucoup parler d'elle dans les médias, notamment. Ainsi, plus de 500 médicaments ont été en **rupture de stock** en 2017, soit 30 % de plus qu'en 2016³. Les tensions d'approvisionnement ont notamment concerné des anticancéreux, des antibiotiques et des vaccins, couvrant des aires thérapeutiques essentielles.

Bien évidemment, les laboratoires pharmaceutiques ont aussi mauvaise presse du fait des multiples scandales qui se sont succédé (Médiator, Vioxx, Distilbène...). Ces **scandales**, en dehors de leur impact médiatique ponctuel, soulèvent ou ont soulevé des failles structurelles dans le processus d'autorisation de mise sur le marché, dans la conduite des essais cliniques, dans le système de prix entre les firmes pharmaceutiques et les Etats, etc. Ils ont d'ailleurs, pour certains d'entre eux, contribué à faire évoluer la réglementation et à encadrer plus rigoureusement la production de médicaments. Ainsi, le Thalidomide, dans les années 1960, a mis en évidence la nécessité d'effectuer des essais cliniques avant d'autoriser la mise sur le marché des médicaments.

L'enjeu sous-jacent tient au rapport déséquilibré entre les moyens dont disposent l'industrie pharmaceutique et les Etats. Il s'agit aussi de la **financiarisation** des groupes qui conduit parfois à des choix stratégiques discutables, en tout cas pas toujours compatibles avec les enjeux de santé publique. En effet, **le prix élevé** des traitements innovants, les **dividendes**, dont le montant excède parfois le résultat net surtout si les programmes de rachats d'actions sont pris en compte, peuvent choquer lorsque ces choix sont rapprochés du **déficit de la Sécurité sociale** (dont les enjeux dépassent, certes, le seul sujet des médicaments), des **restructurations** destructrices d'emplois, et des **conditions de travail** difficiles dans un contexte de rationalisation croissante des organisations.

Pourtant, il est vrai que l'âge d'or de l'industrie pharmaceutique est révolu, même si ce secteur n'est pas à plaindre en comparaison avec d'autres. Beaucoup de brevets parviennent à

¹ IPSOS / LEEM, « Observatoire sociétal du médicament », 8^e vague, 13 novembre 2018

² Définition simplifiée du médicament inspirée du code de la Santé publique (article L.5111.1)

³ <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/180703-rupture-de-stock-des-medicaments-le-senat-et-l-academie-de-pharmacie-planchent-sur-le-dossier.html>

expiration après vingt ans de monopole, et l'arrivée de génériques exerce forcément une pression à la baisse sur les prix. Ce phénomène est particulièrement subi par certaines entreprises qui fabriquent les génériques, et dont la situation économique est moins enviable que celle des grands groupes pharmaceutiques.

Le principal fil conducteur de cette étude consiste en la compréhension des ressorts de cette mauvaise image de l'industrie pharmaceutique.

En termes de méthodologie, la réalisation de cette étude est basée, d'une part sur une **analyse documentaire**, à partir de rapports publics, d'articles de presse, et d'études émanant d'organisations patronales, d'ONG, d'experts, etc. D'autre part sur plusieurs **entretiens** qui ont été réalisés auprès de militants et de représentants syndicaux et patronaux. Nous remercions d'ailleurs ici les personnes qui ont accepté de partager avec nous leurs expériences et leurs analyses.

Cette étude s'articule autour de quatre parties. La première traite de l'évolution récente du marché des médicaments aux niveaux mondial et français, puis de celle du déficit de l'assurance-maladie. La deuxième partie traite de la recherche-développement, du système de brevets, et de ses conséquences économiques. La troisième partie retrace le parcours du médicament, de la sortie du laboratoire à son arrivée sur le marché, afin de comprendre les différentes étapes, leur articulation, et les éventuelles failles existantes. Une quatrième partie fera le point, à la fois sur le dispositif industriel français consacré aux médicaments, et à l'évolution de l'emploi. Le dialogue social de la branche Pharmacie, qui couvre l'Industrie pharmaceutique (CCN 3104), la Répartition (CCN 3262), et la CCN 3063 (Santé animale pour l'essentiel), fera également l'objet d'un état des lieux. Enfin, la conclusion achèvera cette étude, avec quelques pistes de réflexion sur les perspectives du secteur et sur les moyens de restaurer la confiance entre les groupes pharmaceutiques et leur environnement.

I. Des entreprises pharmaceutiques qui sont en meilleure santé que les comptes de l'assurance-maladie

Cette première partie propose un état des lieux de la situation économique des entreprises du médicament (A), bien différente de celle de l'assurance-maladie qui cherche à réduire son déficit (B). La question du prix des nouveaux traitements (C) imposés par les laboratoires pharmaceutiques et acceptés par les autorités sanitaires sera également analysée.

A. Les entreprises du médicament sont globalement en bonne santé

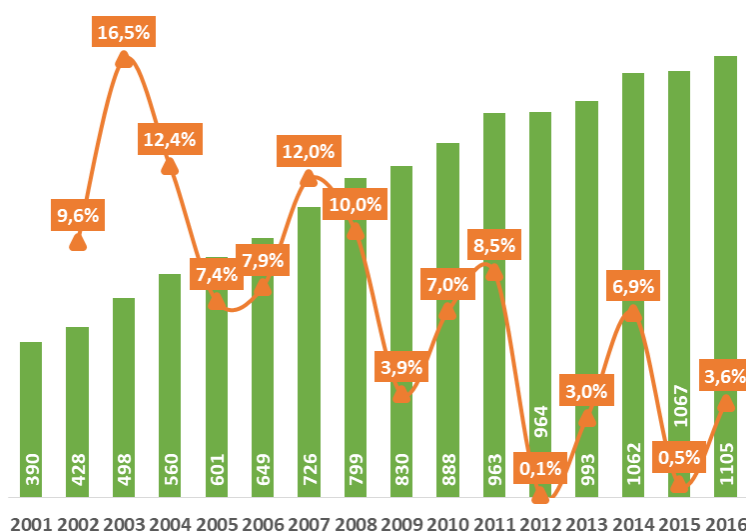
Bien évidemment, toutes les entreprises ne sont pas logées à la même enseigne. Il est évident que les *Big Pharma* s'en sortent mieux que les petits façonniers. Cette partie traitera les données sectorielles, c'est-à-dire nécessairement agrégées, ce qui ne signifie pas qu'aucune entreprise du médicament puisse être en difficulté.

1. Au niveau mondial

Avec une croissance de 6,7 % en 2017, le marché pharmaceutique mondial pèse désormais 1,1 milliard de dollars. A titre de comparaison, la croissance mondiale enregistrée en 2017, tous secteurs confondus, était de +3,7 % selon le FMI. Depuis 2001, cette croissance est continue même si elle tend à être moins forte ces dernières années.

Chiffre d'affaires pharmaceutique mondial (M\$)

SOURCE : IDEFORCE 2018, Données Statista



Selon Claude LE PEN, économiste de la santé⁴, les Etats-Unis tirent à nouveau le marché, alors que dans les années 2008-2015, un fort développement des **pharmerging** pouvait être observé. Ce terme désigne plusieurs pays émergents, comme le Brésil, l'Inde, voire la Chine, c'est-à-dire des pays qui ont su s'implanter dans le commerce mondial du médicament, notamment des génériques. Ainsi, en 2017, les **pharmerging** restent en croissance, mais celle-ci n'est plus à deux chiffres (sauf l'Inde et la Turquie). Dans son article, Alain VAGUET évoque

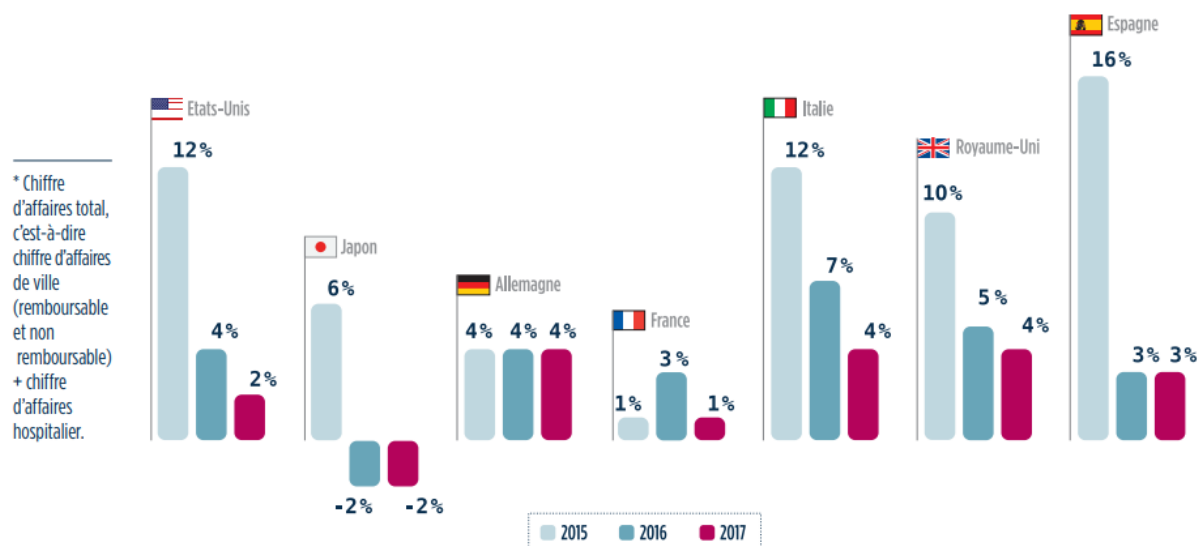
⁴ AT, « Le marché pharmaceutique mondial : 1,135 milliard de dollars », egora.fr, 29 mars 2018 <https://www.egora.fr/actus-medicales/medicaments/38324-le-marche-pharmaceutique-mondial-1135-milliard-de-dollars>

que la part dans les ventes mondiales de médicaments pour les 17 pays *pharmerging* serait passée de 12 à 28 % entre 2005 et 2015.

Quant à l'Europe, la croissance affichée est plus modeste, avec un ralentissement au Royaume-Uni, en France, en Italie, tandis que l'Allemagne résiste. Entre 2015 et 2017, le taux de croissance du marché du médicament se ralentit partout, à l'exception de l'Allemagne qui reste à +4 % (voir graphique)⁵.

ÉVOLUTION DU CHIFFRE D'AFFAIRES DANS LES PRINCIPAUX MARCHÉS MONDIAUX (en %)

Source : Données IQVIA, Bilan économique des entreprises du médicament en France, LEEM, 2018



Les prévisions tablent sur un marché pharmaceutique mondial qui devrait continuer de croître pour atteindre 1,4 milliard de dollars en 2020. Le rythme de lancement de médicaments devrait être soutenu : les **pipelines**⁶ sont pleins, avec **40 à 45 mises sur le marché par an d'ici à 2021**, notamment pour les maladies rares et l'oncologie. De manière générale, ce marché ne cesse de progresser sous l'effet conjugué d'une demande croissante des pays émergents et d'une hausse des ventes dans les pays développés, avec l'arrivée de nouvelles thérapies.

Selon les résultats de l'étude annuelle produite par IQVIA⁷, **cinq aires thérapeutiques concentrent un tiers du marché mondial, mais 55 % de sa croissance** : il s'agit de l'**oncologie** (105 milliards de dollars), du **diabète** (80 milliards de dollars), des **maladies auto-immunes** (65 milliards de dollars), du traitement de la **douleur** (46 milliards de dollars) et des **maladies respiratoires** (43 milliards de dollars). En oncologie, comme dans le domaine des maladies auto-immunes, ce sont les **produits biologiques** qui tirent la croissance, représentant désormais un quart du marché pharmaceutique mondial, les médicaments issus de la chimie étant en recul en valeur sous la pression des génériques.

⁵ Commentaire à partir du graphique « Evolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux », source IQVIA, publié dans « *Les Entreprises du médicament en France, Bilan économique* », édition 2018, LEEM.

⁶ Le *pipeline* désigne l'ensemble des nouvelles molécules en R&D ou en test clinique.

⁷ Ex-IMS Health.

A cet égard, les entreprises pharmaceutiques seraient passées d'une stratégie de **blockbusters**⁸ à celle de « **nichebusters** » : la plupart des brevets des principaux *blockbusters* étant tombé dans le domaine public, ces médicaments se trouvent donc concurrencés par des génériques. L'enjeu consiste alors à aller moins vers la chimie et la fabrication de masse, que de s'orienter vers une pharmacie du vivant, génique et numérique, avec la promesse d'une personnalisation accrue. Les industriels investissent dorénavant dans des spécialités de niche, comme celles du cancer et des maladies rares, dont les traitements sont vendus très cher. L'engouement pour les biotechnologies s'inscrit dans cette tendance. Du point de vue des laboratoires, les *blockbusters* sont d'abord source de prospérité, puis ils deviennent un problème lorsque les brevets tombent dans le domaine public. Les traitements curatifs contre l'hépatite C (9 milliards de dollars de ventes pour le Harvoni en 2016) ont ainsi propulsé Gilead, une entreprise de taille moyenne, dans la cour des grands, mais avec maintenant l'obligation de leur trouver des successeurs aussi brillants. D'autres exemples peuvent être cités : Humira (16 milliards de dollars de ventes en 2016), Enbrel (8,9 milliards de dollars en 2016), ou encore Lantus (6 milliards de dollars en 2016)⁹.

Claude LE PEN observe, par ailleurs, une nouveauté dans la production de médicaments, avec l'apparition de **nouveaux acteurs** qui profitent d'une forte croissance. Ainsi, pour Biogen, Celgene ou Horizon Pharma, une croissance supérieure à 15 % est attendue (plus de 90 % pour Horizon Pharma qui en trois ans est passé de 0 à 1 milliard de dollars de CA !). Parallèlement à ces acteurs dynamiques, les grandes firmes pharmaceutiques, les *Big Pharma*, voient leur croissance se ralentir.

En termes de **marges**, le marché du médicament se trouve également en excellente santé : en 2016, comme en 2015, il a été classé comme le secteur le plus rentable aux Etats-Unis par le magazine *Forbes*, devant la finance¹⁰. Il convient de noter que les informations sectorielles relatives aux marges sont moins faciles à trouver.

Enfin, en consultant les rapports annuels de quelques grands groupes pharmaceutiques (*voir tableau*), **le montant consacré aux dividendes**, auquel on peut ajouter celui des **rachats d'actions**, dépasse souvent le montant du résultat net. En tout, cette rémunération directe et indirecte des actionnaires mobilise des sommes plus élevées que celles dédiées à la recherche-développement, et ce de façon systématique.

⁸ Un médicament *blockbuster* est un médicament populaire, diffusé en masse, et générant un chiffre d'affaires élevé (au moins 1 milliard de dollars par an).

⁹ Catherine DUCRUET, « Les Nouveaux Défis de l'industrie pharmaceutique », *Les Echos*, 24 février 2018.

¹⁰ Claire ALET, « Lobbying : les labos pharmaceutiques ne lâchent rien », *Alternatives Economiques*, 8 janvier 2018.

Chiffres clés de 5 grands groupes pharmaceutiques mondiaux

SOURCE : IDEFORCE 2018, Chiffres issus des rapports annuels « 10k » et documents de référence

	PFIZER M\$	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Revenus		48 851	52 824	52 546	100,0%	100,0%	100,0%
R&D		7 690	7 872	7 657	15,7%	14,9%	14,6%
Restructurations & acquisitions		1 152	1 724	487	2,4%	3,3%	0,9%
Dividendes		6 900	7 300	7 700	14,1%	13,8%	14,7%
Rachats d'actions		6 200	5 000	5 000	12,7%	9,5%	9,5%
Résultat net		6 960	7 215	21 308	14,2%	13,7%	40,6%

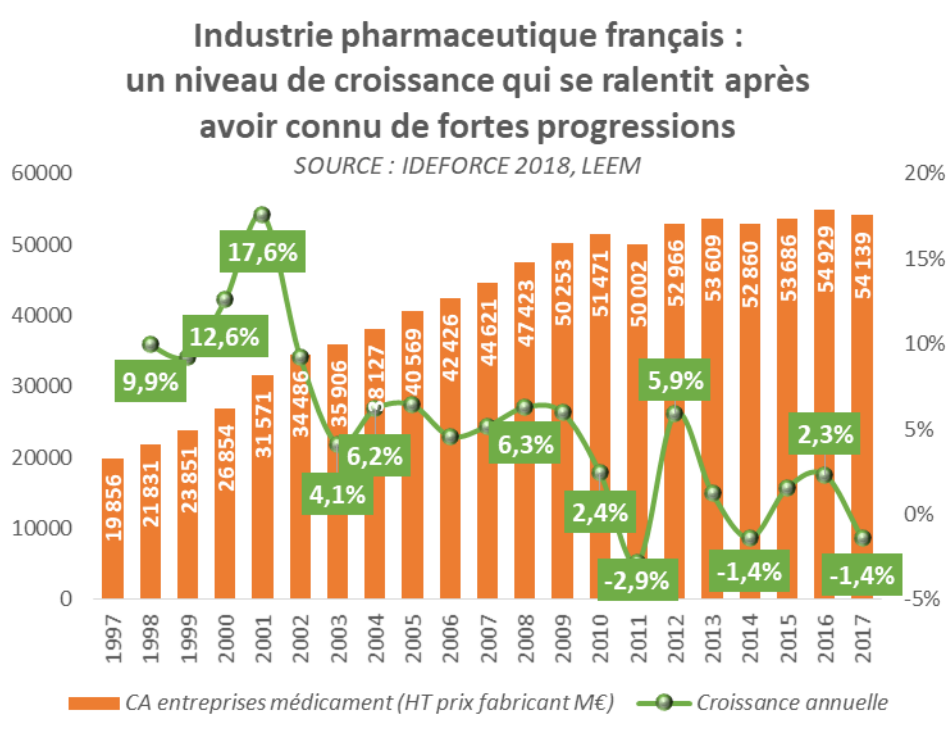
	JOHNSON M\$	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Revenus		70 074	71 890	76 450	100,0%	100,0%	100,0%
R&D		9 046	9 095	10 554	12,9%	12,7%	13,8%
Restructurations & acquisitions		509	491	309	0,7%	0,7%	0,4%
Dividendes		8 173	8 621	8 943	11,7%	12,0%	11,7%
Rachats d'actions		5 290	8 979	6 358	7,5%	12,5%	8,3%
Résultat net		15 409	16 540	1 300	22,0%	23,0%	1,7%

	MERCK M\$	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Revenus		39 498	39 807	40 122	100,0%	100,0%	100,0%
R&D		6 704	10 124	10 208	17,0%	25,4%	25,4%
Restructurations & acquisitions		619	651	776	1,6%	1,6%	1,9%
Dividendes		5 117	5 124	5 167	13,0%	12,9%	12,9%
Rachats d'actions		4 186	3 434	4 014	10,6%	8,6%	10,0%
Résultat net		4 459	3 941	2 418	11,3%	9,9%	6,0%

	ABBVIE M\$	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Revenus		22 859	25 638	28 216	100,0%	100,0%	100,0%
R&D		4 285	4 366	4 982	18,7%	17,0%	17,7%
Restructurations & acquisitions					0,0%	0,0%	0,0%
Dividendes		3 294	3 717	4 107	14,4%	14,5%	14,6%
Rachats d'actions		7 586	6 033	1 410	33,2%	23,5%	5,0%
Résultat net		5 144	5 953	5 309	22,5%	23,2%	18,8%

	SANOFI M€	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Revenus		34 060	33 821	35 055	100,0%	100,0%	100,0%
R&D		5 082	5 172	5 472	14,9%	15,3%	15,6%
Restructurations & acquisitions		795	879	731	2,3%	2,6%	2,1%
Dividendes		3 694	3 759	3 710	10,8%	11,1%	10,6%
Rachats d'actions		1 784	2 908	2 162	5,2%	8,6%	6,2%
Résultat net		4 287	4 709	8 434	12,6%	13,9%	24,1%

2. Le marché français du médicament



Les ventes de médicaments du marché français baissent de 1,4 % en 2017. Néanmoins, depuis 1997, celles-ci ont enregistré une croissance ininterrompue jusqu'en 2010.

Les ventes de médicaments sont autant tournées vers la demande intérieure qu'extérieure. En 2017, les exportations ont représenté 46 % du chiffre d'affaires réalisé par les entreprises du médicament en France.

Néanmoins, le LEEM déplore que les exportations françaises de médicaments soient en décroissance en 2017 par rapport à 2016 (-3,7 %), après une année 2016 qui avait été en croissance de 2 % par rapport à 2015. Par zone géographique, les exportations de médicaments vers l'Europe représentent 13,9 milliards d'euros en 2017 (55,5 % du total). Les Etats-Unis sont le premier pays destinataire des exportations françaises devant l'Allemagne et l'Italie. Les exportations vers les Etats-Unis augmentent de 7 % sur un an.

Le LEEM souligne, par ailleurs, le contexte de concurrence internationale accrue, en observant une « **augmentation du protectionnisme dans de nombreux pays émergents** (préférence nationale pour les appels d'offres publics, interdiction d'importation pour les produits dont les génériques sont fabriqués localement, remise en cause de certains droits de propriété intellectuelle...), et les incitations à la production locale qui pénalisent nos exportations »¹¹.

Néanmoins, les exportations constituent un atout certain pour l'industrie pharmaceutique auprès de l'Etat, car elle peut se prévaloir d'une contribution positive au solde de la balance commerciale. En effet, pour 25 milliards de médicaments exportés, la France en a importés

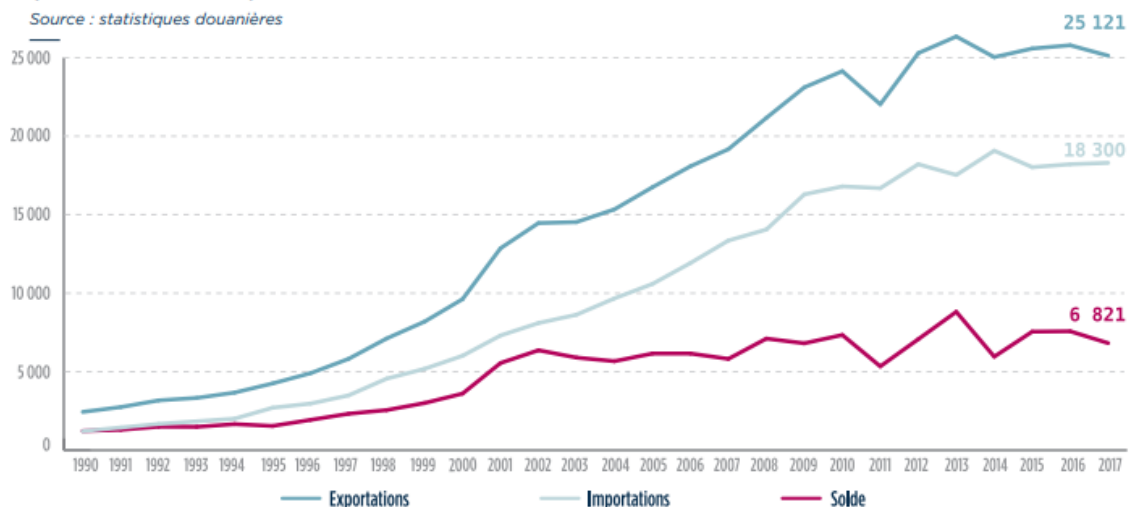
¹¹ LEEM, « Bilan économique des entreprises du médicament », édition 2018.

18 milliards : le solde est donc largement excédentaire. Les médicaments représentent le troisième excédent commercial après l'aéronautique et l'automobile.

ÉVOLUTION DES EXPORTATIONS ET DES IMPORTATIONS FRANÇAISES DE MÉDICAMENTS

(en millions d'euros)*

Source : statistiques douanières



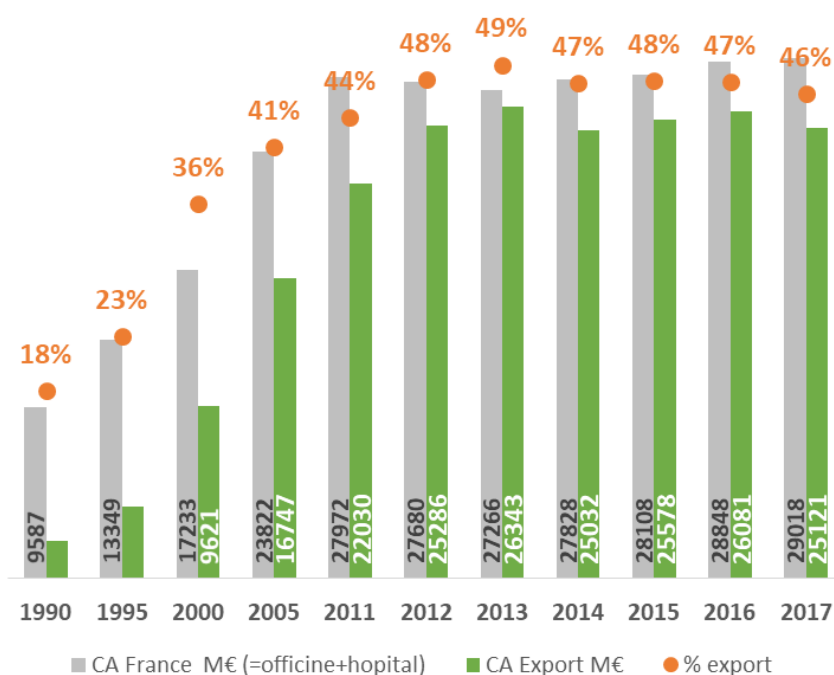
* Avant 1997 : médicaments à usage vétérinaire inclus.

En France, l'industrie pharmaceutique est très ouverte vers l'extérieur à tel point que, depuis 2000, les échanges extérieurs ont été multipliés par plus de 2, alors que la production de la branche n'a progressé que de 32 %¹². En France, d'après l'INSEE, les multinationales sous contrôle français et étranger contribuent à part égale à la valeur ajoutée de l'industrie pharmaceutique. **En 2012, en France, 77 firmes multinationales de la pharmacie étaient sous contrôle français, et 290 sous contrôle étranger.** Chaque sous-ensemble dégageait une valeur ajoutée de 10,2 milliards d'euros. Les firmes sous contrôle français dégagent un solde commercial largement excédentaire pour les biens comme pour les services, à la différence des firmes sous contrôle étranger.

¹² <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2121555>

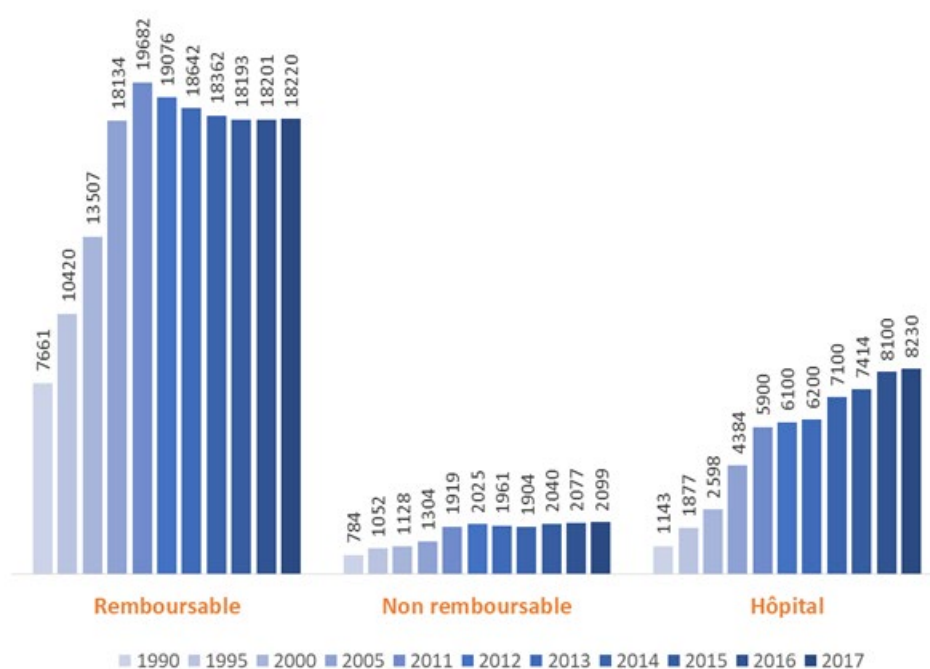
Un marché français du médicament qui est tourné vers la demande intérieure et vers l'exportation

SOURCE : IDEFORCE 2018, Données LEEM

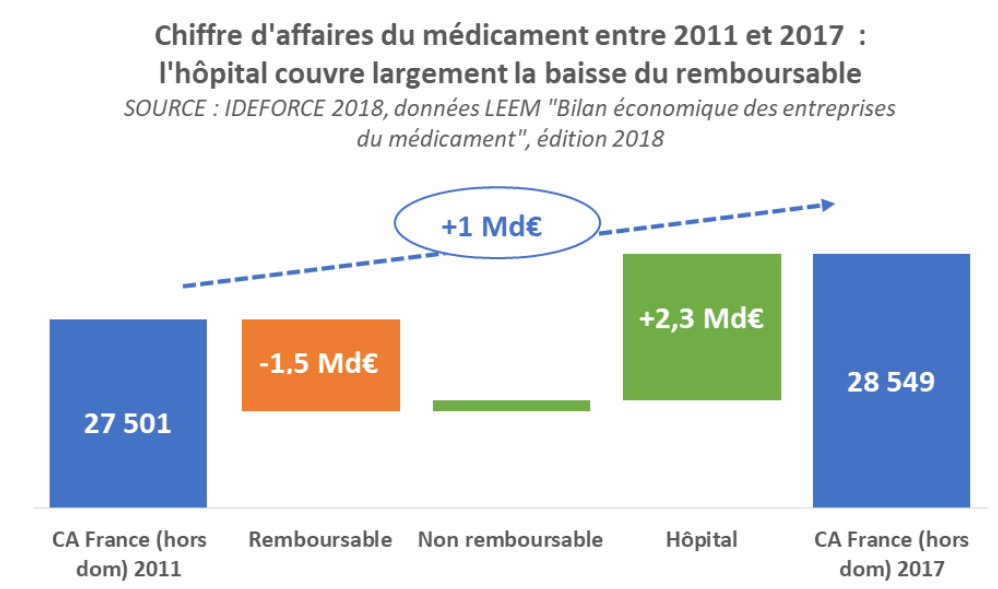


Chiffre d'affaires France du médicament (M€) L'Assurance Maladie est le principal payeur

SOURCE : IDEFORCE 2018, données LEEM



En plus des exportations, le chiffre d'affaires France s'appuie sur la demande intérieure, c'est-à-dire principalement sur l'assurance-maladie. D'après les données du LEEM, le **chiffre d'affaires remboursable** se retourne à partir de 2012, et tend à se stabiliser ensuite, ce qui semble aller dans le sens d'une maîtrise des dépenses de l'assurance-maladie, bien que celle-ci ne finance pas que des médicaments produits en France. Néanmoins, la **hausse du chiffre d'affaires hôpital** (+2,3 milliards d'euros) entre 2011 et 2017 fait plus que compenser la baisse des recettes « remboursables ».



En termes de perspectives, compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie, la demande de soins ne devrait pas diminuer. L'augmentation de celle-ci peut aussi s'appuyer sur la **prévalence galopante des pathologies chroniques**. En 2010, les trois quarts de la progression des dépenses d'affection de longue durée étaient dues à quatre groupes de pathologies : affections cardio-vasculaires, tumeurs malignes, diabètes, et affections psychiatriques longues.

Finalement, le marché du médicament reste globalement « en bonne santé », même si les taux de croissance des ventes connaissent un certain ralentissement. Concernant les marges, les informations disponibles se font plus rares. *Quid* de la situation de l'assurance-maladie ?

B. Santé publique et contraintes budgétaires : les arbitrages de l'assurance-maladie

La particularité du marché du médicament tient au fait que les consommateurs, c'est-à-dire les patients, ne sont pas de manière générale directement les payeurs des médicaments. Les mutuelles jouent un rôle qui ne sera pas abordé ici. C'est en effet la collectivité, à travers la Sécurité sociale, et plus précisément l'assurance-maladie, qui paie l'essentiel des médicaments. Par exemple, sur 10 euros dépensés en médicaments, près de 7 euros sont pris en charge par la Sécurité sociale, le reste étant financé par les organismes complémentaires et les ménages¹³. Or, l'Etat intervient dans la santé, car l'intégrité physique des populations et du territoire font partie de ses missions. L'Etat est aussi présent dans les discussions avec l'industrie pharmaceutique, car c'est le principal payeur.

1. Quel lien établir entre les dépenses de santé et l'espérance de vie ?

Le point de départ de la réflexion peut démarrer avec la question suivante : quels liens existent-ils entre la dépense publique de santé – dont l'enveloppe dédiée aux médicaments – et l'amélioration de la santé des populations ?

L'**espérance de vie** est un indicateur pour appréhender l'état de santé général d'une population. La population des pays de l'OCDE vit plus longtemps, et mieux. L'espérance de vie s'établit à 80,6 ans en moyenne dans la zone OCDE, avec le Japon, l'Espagne, et la France en tête.

D'après l'OCDE, les **dépenses de santé** – en moyenne 9 % du PIB¹⁴ – contribuent, bien sûr, à l'allongement de l'espérance de vie. Parmi les pays de l'OCDE, les dépenses consacrées à la santé sont comprises dans une fourchette qui va de 4,3 % en Turquie, à 17,2 % aux Etats-Unis. La France se situe dans la moyenne. A l'exception des Etats-Unis, dans la totalité des pays de l'OCDE, les régimes publics et l'assurance-maladie obligatoire sont les principales sources de financement de la santé.

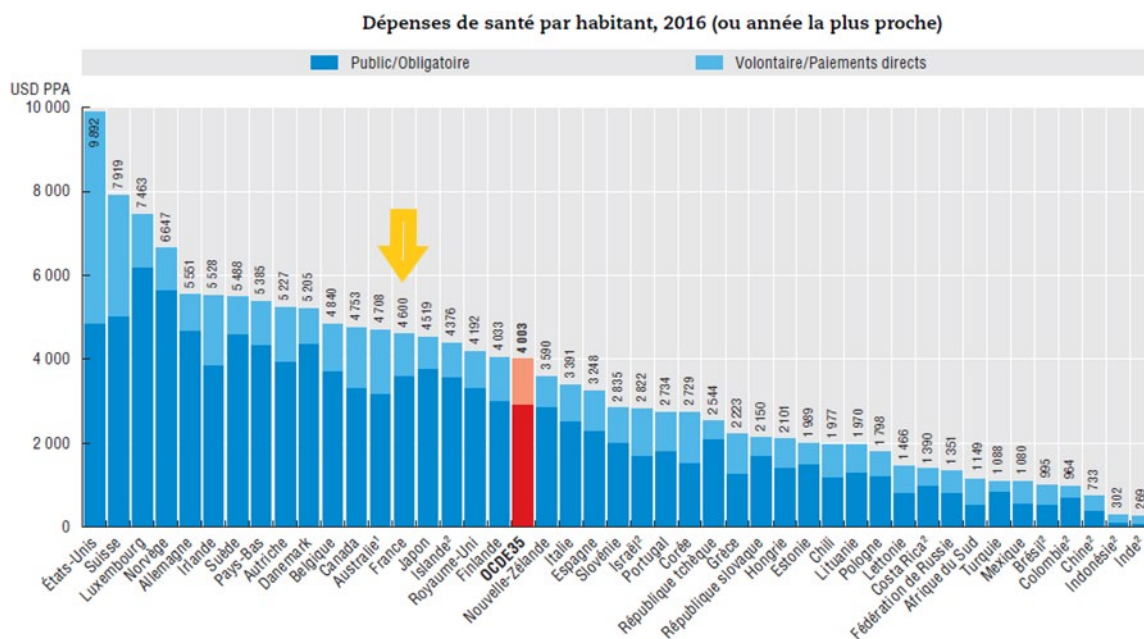
De manière générale, avec le vieillissement de la population, **la demande de soins de longue durée augmente**, ce qui se traduit par une hausse des dépenses supérieures à celles constatées pour tous les autres types de soins. Ainsi, **le poids des maladies mentales et chroniques** ne cesse d'augmenter. De plus, 13 % des personnes de 50 ans et plus s'occupent chaque semaine d'un membre de leur famille, ou d'un proche dépendant. Par exemple, la prévalence de la démence, dont Alzheimer, est nettement supérieure à la moyenne de l'OCDE dans 7 pays (dont le Japon, l'Italie et l'Allemagne).

¹³ Médecins du monde, « Les mythes français (1) : le budget médicament est sous contrôle », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018.

¹⁴ OCDE, « Panorama de la santé 2017 : les indicateurs de l'OCDE », éditions OCDE, 2017, Paris http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-fr

D'après l'OCDE, le recours accru aux médicaments **génériques** dans la plupart des pays de l'OCDE permet de réaliser des économies, mais ceux-ci représentent encore moins de 25 % du volume des produits pharmaceutiques vendus au Luxembourg, en Italie, en Suisse et en Grèce.

Parmi les pays de l'OCDE, plus d'un **décès** sur trois est causé par une cardiopathie ischémique, un AVC ou une autre maladie circulatoire ; et un décès sur quatre est causé par un cancer.



Note : Les dépenses excluent les investissements, sauf indication contraire.

1. Les estimations des dépenses australiennes excluent toutes les dépenses des services d'aide sociale au titre des établissements de soins aux personnes âgées.

2. Inclut les investissements.

Source : Statistiques de l'OCDE sur la santé 2017; Base de données de l'OMS sur les dépenses de santé mondiales.

De manière générale, les écarts d'espérance de vie peuvent s'expliquer, d'une part par des systèmes de soins plus ou moins performants et, d'autre part par des facteurs sans lien avec les soins médicaux.

Des dépenses de santé plus élevées par habitant sont positivement corrélées à l'espérance de vie, quoique ce lien soit moins prononcé dans les pays qui consacrent les dépenses les plus élevées à la santé, comme le Luxembourg, la Norvège, la Suisse et les Etats-Unis.

L'**accès aux soins** est un indicateur de la performance d'un système de santé. Il s'agit, notamment du pourcentage de la population couverte par une assurance maladie. La plupart des pays de l'OCDE ont mis en place une couverture universelle ou quasi-universelle de soins de santé pour les services de base. De même, les dépenses à la charge des patients, et les consultations manquées en raison de leur coût varient d'un pays à l'autre. Le taux de consultations manquées en raison de leur coût est particulièrement élevé en Pologne, aux Etats-Unis et en Suisse.

Les **dépenses en médicaments** (vaccins, antibiotiques, antidouleurs, etc.) jouent un rôle fondamental dans les systèmes de soins, même si elles ne répondent pas à tous les problèmes.

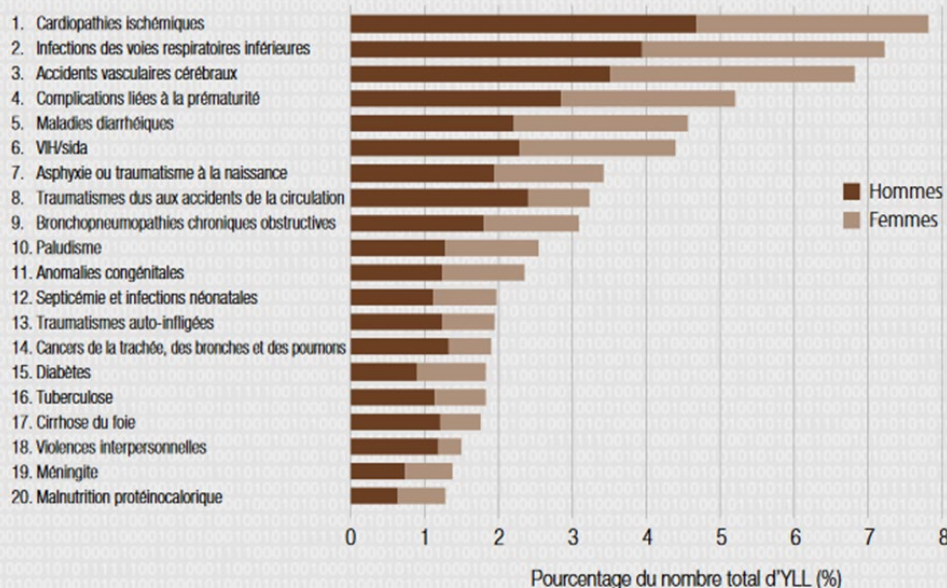
Pierre CHIRAC, de la revue *Prescrire*, rappelle qu'il n'y a pas de réponse médicamenteuse à tout : « *Quand on soigne un rhume, il dure une semaine, et lorsqu'on ne le soigne pas, il dure une semaine.* »

En outre, les dépenses de santé n'expliquent pas toutes les variations constatées d'un pays à l'autre. L'adoption de **modes de vie plus sains**, et d'autres **déterminants biologiques et sociaux** de la santé jouent également un rôle clé. Ainsi, les **femmes** peuvent espérer vivre en moyenne cinq ans de plus que les hommes. De même, les personnes qui ont suivi des **études** supérieures vivent environ six ans de plus que celles qui ont un niveau d'études bas. La santé n'est pas qu'une question de dépenses dans un système de soins — et de médicaments — même si cela a un impact fondamental.

Selon l'OMS, le **tabagisme** tuerait 7 millions de personnes par an. Or, 18,5 % des adultes dans l'OCDE déclarent encore fumer quotidiennement. De même, la **consommation excessive d'alcool** a aussi un coût sanitaire considérable, puisqu'elle est associée à une augmentation du risque lié à diverses maladies, dont le cancer, les AVC et les maladies hépatiques, sans parler des problèmes sociaux, et serait ainsi à l'origine de 2,3 millions de décès par an. Sur ce point, les « mauvais élèves » de l'OCDE sont la Belgique, l'Autriche et la France, où le nombre de litres consommés par habitant est considérablement supérieur à la moyenne. L'**obésité** est également un facteur de risque pour de nombreuses maladies chroniques, dont le diabète, les maladies cardio-vasculaires, et le cancer. Les taux d'obésité progressent dans tous les pays de l'OCDE depuis quelques décennies, et 54 % de la population se trouve en surcharge pondérale. Enfin, la **pollution atmosphérique**, notamment l'exposition aux particules fines, est associée sur le plan sanitaire au cancer du poumon, aux maladies respiratoires et cardio-vasculaires, au faible poids des nourrissons à la naissance, à la démence, et à d'autres problèmes de santé.

En conséquence, ces informations permettent de mieux situer l'impact éventuel du médicament dans les enjeux plus généraux de santé publique. La santé ne se réduit pas au médicament. Concrètement, cela signifie qu'une politique de santé implique des **arbitrages**, dont le médicament fait partie. Ainsi, en termes de rapport coût/bénéfice, une campagne de prévention peut s'avérer davantage pertinente que des dépenses exclusivement orientées vers le curatif.

Les 20 premières causes de décès prématuré au niveau mondial en 2012 (OMS)



L'Observatoire des multinationales propose un exemple pour illustrer la difficulté de la décision politique. Le **diabète**, par exemple, qui correspond à un excès de sucre dans le sang, est considéré par l'OMS comme « l'un des principaux tueurs au monde », avec l'hypertension artérielle et le tabagisme. Cette maladie constitue un problème de santé publique majeur du fait des complications qu'elle entraîne chez le malade : risque d'amputation, augmentation du risque d'AVC, risque de dialyse et de cécité. En 2014, le diabète affectait 422 millions de personnes au niveau mondial (dont près de 5 millions en France), d'après le Centre européen d'études sur le diabète¹⁵.

Le diabète entraîne de nombreuses complications...



Données actualisées en 2016 – Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Fédération Internationale du Diabète (FID) et Institut National de Veille Sanitaire (INVS)

D'une part, les politiques publiques de prévention, comme l'étiquetage nutritionnel des aliments, ou la limitation du sucre dans les boissons et les aliments sont féroce

¹⁵ <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>

combattues au niveau français et européen par les multinationales de l'agroalimentaire et des sodas. D'autre part, pour l'industrie pharmaceutique, le diabète est une source de profits importants. **Face à ce double étau entre les industries du sucre et pharmaceutique, quelle place pour la prévention, finalement relativement peu coûteuse ?**

Le rapport de l'Observatoire des multinationales¹⁶ indique que Coca Cola France contribue au financement de bon nombre d'institutions et d'associations (7 millions d'euros au total), d'après la liste publiée en 2016, comme la Fédération française des diabétiques, le Centre national pour le développement du sport, l'Association française des diététiciens nutritionnistes, l'Université de Poitiers, l'Institut Pasteur de Lille, le CREDOC¹⁷. Côté pharmaceutique, Sanofi produit le médicament prescrit contre le diabète, Lantus, qui représentait 224 millions d'euros de dépenses pour l'assurance-maladie française en 2016. L'insuline la plus vendue dans le monde, le Lantus a vu son brevet expirer en 2015, mais d'après l'Observatoire des multinationales, Sanofi aurait multiplié les procès pour contrefaçon et autres procédures pour empêcher la commercialisation de biosimilaires meilleurs marchés par d'autres laboratoires. Aux États-Unis, Sanofi et ses concurrents sont sous le coup d'une action de groupe lancée début 2017, et sont accusés de s'être entendus pour augmenter de concert les prix des antidiabétiques.

¹⁶ Observatoire des multinationales, « Le véritable bilan annuel des grandes entreprises françaises », juin 2018.

¹⁷ Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie.

2. La branche Maladie reste largement déficitaire

Une **stratégie nationale de santé**¹⁸ est définie par le gouvernement en fonction des objectifs de santé publique et des contraintes budgétaires. Les inégalités sociales et territoriales de santé se traduisent par un différentiel d'espérance de vie à 35 ans de 6,4 ans en moyenne entre les ouvriers et les cadres supérieurs masculins, et de 3,2 ans en moyenne entre les ouvriers et les cadres supérieurs féminins. Bien que chacun des objectifs de la stratégie nationale de santé vise à la réduction de l'ensemble des inégalités, celle-ci s'inscrit dans le cadre économique et financier qui vise à un rétablissement durable de la situation des finances publiques. Cette stratégie nationale de santé se décline en 4 axes :

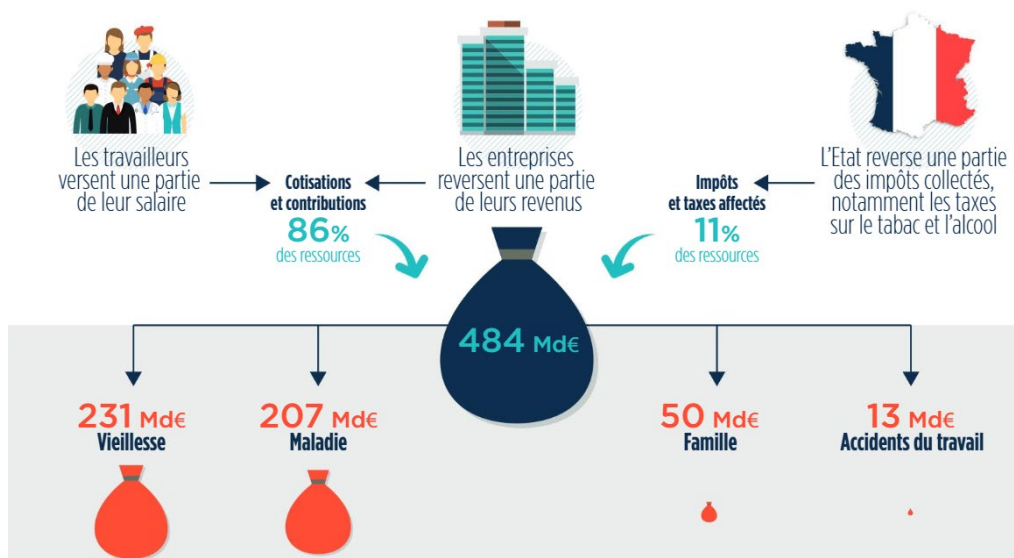
- Mise en place d'une politique de promotion de la santé incluant la **prévention** ;
- Lutte contre les inégalités sociales et territoriales **d'accès** à la santé ;
- Garantie de la **qualité, de la sécurité et de la pertinence** des soins (développement des génériques et biosimilaires) ;
- **Innovation** pour transformer le système de santé.

En d'autres termes, cela signifie que **l'Etat doit faire des arbitrages** entre différentes politiques directement liées à la santé, en veillant notamment à un certain équilibre entre la prévention, les soins et le soutien à la recherche, mais aussi à d'autres priorités, comme l'emploi.

Le système de **Sécurité sociale** actuel a été créé par les ordonnances des 4 et 19 octobre 1945, et est placé sous la **tutelle de l'Etat**. Le financement de la Sécurité sociale est fondé pour plus de 60 % sur des cotisations patronales et salariales, assises sur l'intégralité du salaire. Le solde est financé par l'impôt (CSG, RDS et autres).

RESSOURCES NETTES ET DÉPENSES DES RÉGIMES DE BASE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE EN 2017

Source : rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale, septembre 2017

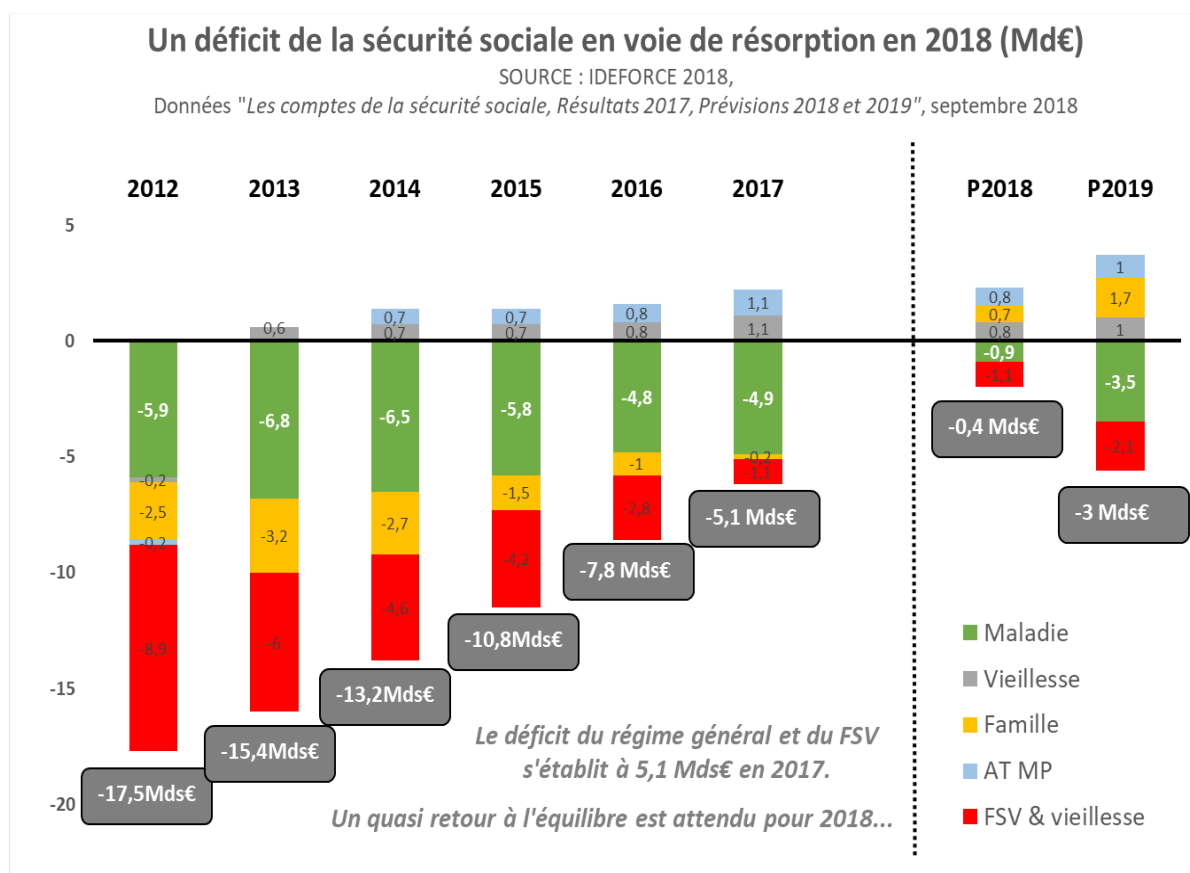


¹⁸ Ministère des Solidarités et de la Santé, « Stratégie nationale de santé 2018-2022 ».

Les **dépenses de la Sécurité sociale couvrent 4 « branches » distinctes : maladie, vieillesse, famille, ainsi que les accidents du travail** et les maladies professionnelles. Ainsi, en 2017, la branche Maladie a totalisé 207 milliards d'euros sur les 484 milliards dépensés par toutes les branches de la Sécurité sociale.

Depuis plusieurs années, la Sécurité sociale a du mal à équilibrer ses recettes et ses dépenses. Un rapport de la Cour des comptes sur la Sécurité sociale¹⁹ reconnaît **une réduction du déficit à l'œuvre depuis 2011**. Celui-ci est passé de plus de 17 milliards à 5 milliards d'euros entre 2012 et 2017. Sous réserve de la réalisation de la hausse attendue des recettes, la Sécurité sociale devrait être quasiment à l'équilibre en 2018. En 2019, elle pourrait connaître un léger excédent, pour la première fois depuis 2001. Mais la situation financière de la Sécurité sociale n'est pas pour autant assainie, d'après la Cour des comptes. Elle conserve à ce jour un important déficit structurel, indépendant de la variation conjoncturelle des recettes.

Le solde de la branche Maladie, toujours en déficit, ne s'améliore cependant pas entre 2016 et 2017. La Cour des comptes note, en effet, que toutes les branches du régime général, ainsi que le Fonds de solidarité vieillesse (FSV) ont vu leur solde s'améliorer, **à l'exception notable de la branche Maladie, dont le déficit s'est détérioré à 4,9 Md€** en 2017 (contre 4,8 Md€ en 2016). Le déficit de la branche Maladie représente désormais la quasi-totalité du déficit du régime général et du FSV.

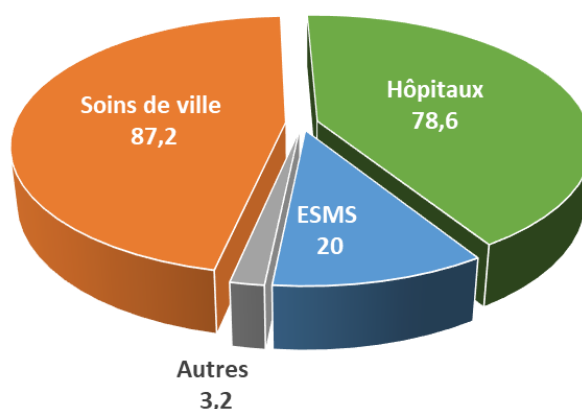


¹⁹ Cour des comptes, « Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale », synthèse, octobre 2018.

Le niveau de dépenses de l'assurance-maladie peut s'apprécier au regard de l'antériorité, mais il peut également être analysé par rapport aux prévisions effectuées dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS), qui fixe annuellement un **objectif national de dépenses de l'assurance-maladie** (ONDAM). Cet ONDAM se décline en trois enveloppes : « soins de ville » (46 % des dépenses ONDAM en 2017), « soins hospitaliers » (42 % des dépenses ONDAM en 2017), et « établissements médicaux-sociaux » ou « ESMS » (*voir graphique*). **L'enveloppe dédiée aux médicaments est la plus importante parmi les « soins de ville », avec 28 % du total, soit environ 20 milliards d'euros** (*voir tableau*). Il convient par ailleurs de noter que les **hôpitaux effectuent également des dépenses en médicaments** (estimées à 7 milliards d'euros par Philippe EVEN²⁰).

**Répartition de l'ONDAM 2017 en Md€ : Les soins de ville
représentent 46% des dépenses dans le champ de l'ONDAM**

SOURCE : IDEFORCE 2018,
données "Comptes de la Sécurité sociale 2017", septembre 2018



Détail des dépenses « soins de ville »

SOURCE : Comptes de la Sécurité sociale, Résultats 2017, Prévisions 2018 et 2019

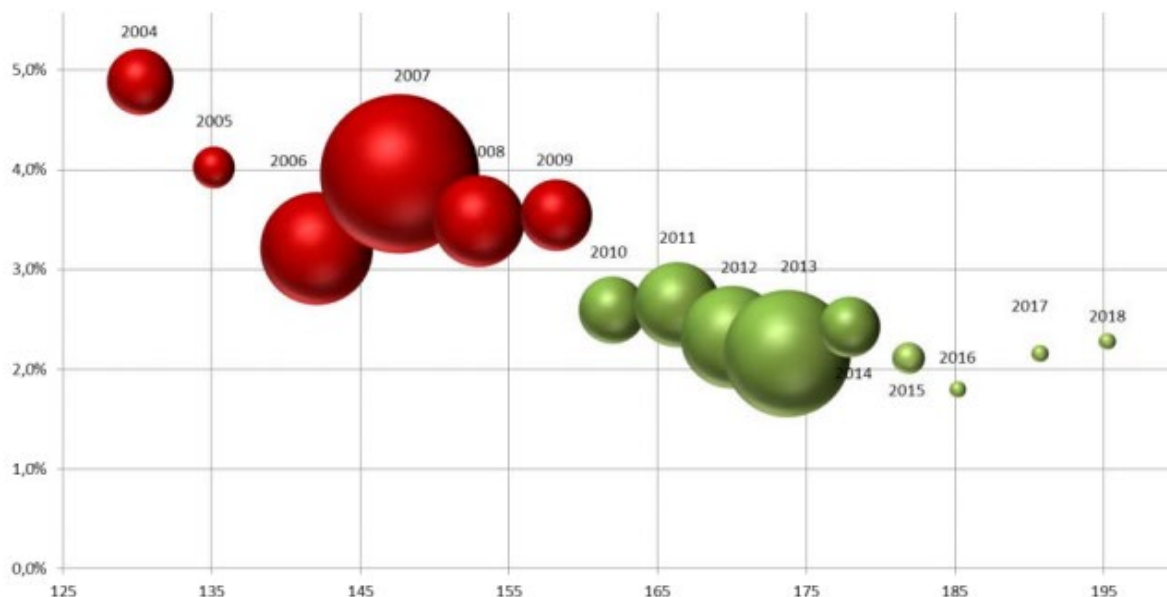
	2017%
Honoraires médicaux et dentaires	26,3%
Honoraires paramédicaux	13,3%
Laboratoires	4,0%
Transport de malades	5,2%
Indemnités journalières	14,3%
Autres	1,6%
Produits de santé	35,3%
<i>dont médicaments</i>	27,6%
<i>dont dispositifs médicaux</i>	7,8%
Total soins de ville	100,0%

²⁰ Michèle RIVASI, Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY et Serge RADER, « Le Racket des laboratoires pharmaceutiques et comment s'en sortir », Les Petits Matins, 2015.

D'après le graphique à bulles suivant, on voit que **les dépenses dans le champ de l'ONDAM ont continué à augmenter depuis 2004, bien que le pourcentage de hausse annuelle soit ralenti**. Pour lire le graphique, en abscisse figure le niveau de dépenses constaté en milliards d'euros, et en ordonnée le taux d'évolution associé. La taille de la bulle représente l'ampleur du dépassement des dépenses par rapport à l'ONDAM (en rouge) ou de la sous-exécution (en vert).

Évolution des dépenses dans le champ de l'ONDAM depuis 2004

SOURCE : "Les comptes de la sécurité sociale, Résultats 2017, Prévisions 2018 et 2019", septembre 2018



D'après le Rapport de la Cour des comptes d'octobre 2018, la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2017 avait fixé l'ONDAM à 190,7 Md€, soit une progression de 2,1 %, contre 1,75 % pour celle affichée pour 2016. Cet **ONDAM a été respecté**, pour la huitième année consécutive, puisque les dépenses qui lui sont imputées ont atteint 190,68 Md€ en 2017. Au sein des soins de ville, les dépenses de médicaments, nettes des remises négociées avec les entreprises pharmaceutiques, ont toutefois dépassé l'objectif initial de 0,3 Md€ et augmenté de 0,4 %, ce qui marque une inflexion par rapport aux années précédentes (-0,4 % entre 2015 et 2016).

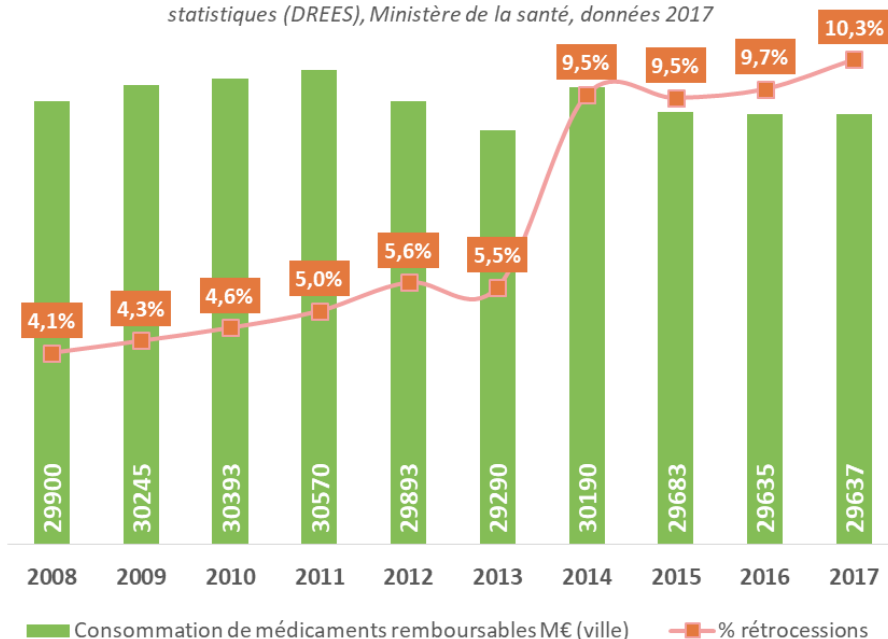
La LFSS 2018 a desserré à +2,3 % la hausse prévisionnelle des dépenses de l'ONDAM pour 2018. Ainsi, en 2018, les dépenses totales dans le champ de l'ONDAM sont attendues à 195,2 milliards d'euros.

S'agissant de 2019, le projet de loi de financement porte à +2,5 % la progression des dépenses prévues. Au cours des années suivantes, elle devrait néanmoins s'établir à nouveau à + 2,3 %. Bien que substantielle, la marge de progression des dépenses ainsi admise (4,9 Md€ en 2019) serait, d'après la Cour des comptes, d'ores et déjà en grande partie préemptée par des décisions de revalorisation des rémunérations des acteurs du système de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, autres professions libérales de santé, revalorisation des carrières dans la fonction publique hospitalière, **engagements d'augmentation des dépenses de médicaments**).

En consultant les données de la DREES²¹, depuis 2008, le niveau de la consommation en médicaments remboursables (soins de ville du régime général) semble maîtrisé autour de 30 milliards d'euros annuels. En revanche, la part des **rétrocessions** dans ces dépenses dépasse les 10 % en 2017.

Un niveau de dépenses en médicaments stabilisé, à l'exception des rétrocessions dont le poids augmente

SOURCE : IDEFORCE 2018, Données Direction de la recherche des études et des statistiques (DREES), Ministère de la santé, données 2017



La rétrocession permet de refacturer à l'assurance-maladie des médicaments prescrits à l'hôpital, mais dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire (antiviraux VIH ou hépatite C, par exemple). Pour l'ONG Médecins du monde, l'évolution de cette ligne budgétaire spécifique au sein de l'enveloppe médicaments illustre une dynamique inquiétante : des économies réalisées sur des médicaments de tous les jours pour financer des traitements innovants à des prix de plus en plus exorbitants.

²¹ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.

Le budget du médicament est-il sous contrôle²² ? C'est la question posée par Médecins du monde. Nous venons de voir que l'assurance-maladie tend à maîtriser ses dépenses de médicaments, ce qui se **traduit par différents types d'économies** : l'augmentation du taux de pénétration des médicaments génériques ; une meilleure organisation du parcours de soins ; les déremboursements de médicaments, les négociations de remises de prix avec les industriels, le mécanisme de compensation en fonction de l'évolution du chiffre d'affaires...

Cependant, Médecins du monde nous invite à nuancer ce constat : le prix des nouveaux traitements progresse tellement vite que les économies réalisées sur les autres médicaments ne suffiront bientôt plus. Ainsi, derrière cette **stabilité apparente des dépenses de médicaments**, une évolution majeure et préoccupante de la dynamique des dépenses au sein de l'enveloppe médicaments est à signaler depuis 2008. Cette enveloppe est composée de deux groupes : les médicaments onéreux, voire exorbitants, souvent qualifiés d'innovants, et les autres. L'ONG observe que la quasi-totalité des mesures d'économies évoquées ci-dessus concerne les médicaments de tous les jours, la marge de manœuvre ainsi dégagée ayant jusqu'à présent permis de compenser l'explosion des prix des médicaments les plus onéreux.

Ce phénomène peut être observé à travers une ligne budgétaire spécifique de l'enveloppe médicaments : la rétrocession, qui permet de refacturer à l'assurance-maladie des médicaments prescrits à l'hôpital, mais dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire (antiviraux VIH ou hépatite C, par exemple).

Toujours selon Médecins du monde, l'arrivée prochaine de nouveaux traitements, en particulier en cancérologie, dont certains pouvant avoir des prix se comptant en centaines de milliers d'euros par patient, devrait vraisemblablement se traduire par une augmentation massive des dépenses de médicaments. Le budget médicaments de la Sécurité sociale serait donc loin d'être sous contrôle.

Au-delà des économies, les **déremboursements ont mis en lumière la question de l'utilité/efficacité médicale** de certains médicaments autorisés. L'arrêté de déremboursement des quatre médicaments prescrits jusqu'ici contre la maladie d'Alzheimer (Aricept, Ebixa, Exelon, Reminyl) a été publié au *Journal officiel* du 1^{er} juin 2018. Sur Europe 1, la ministre de la Santé Agnès BUZYN a assuré qu'il s'agissait d'une décision « *purement médicale* » : « *Je suis l'avis scientifique de la Haute Autorité de santé qui est payée pour évaluer les médicaments* », a-t-elle déclaré²³. De plus, la Direction générale de la santé et la Direction de la Sécurité sociale ont sorti un communiqué commun soulignant que « *l'intérêt thérapeutique des médicaments de la maladie d'Alzheimer n'est pas suffisant pour justifier leur prise en charge par l'assurance-maladie* ». Cet avis va dans le sens de la décision émise en 2016 par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), dont Agnès BUZYN était présidente : le « service médical rendu » avait été jugé insuffisant pour ces mêmes médicaments. Les effets indésirables étaient jugés sérieux par rapport à l'efficacité médicale jugée modeste.

²² Médecins du monde, « *Les mythes français (1) : le budget médicament est sous contrôle* », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « *Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix* », 20 juin 2018.

²³ Damien MASCRET, « Alzheimer : les médicaments ne seront plus remboursés à partir du 1^{er} août », *Le Figaro Santé*, 29 mai 2018.

Cet exemple de déremboursement cristallise tous les enjeux de l'assurance-maladie : il s'agit d'une manière **d'effectuer des économies**, tout en disqualifiant certains médicaments qui sont pourtant autorisés et qui ont été remboursés jusque-là. Lorsque **l'argumentaire scientifique relatif au manque d'efficacité** des médicaments n'est pas compris, le grand public a tendance à penser que les économies sont réalisées à ses dépens...

Claude LE PEN rappelle que **les premiers déremboursements** sont intervenus dans les années 1980, avec les vitamines et les antihistaminiques. Dès 1999, une réévaluation *ex post* de tous les médicaments existants a été lancée, et certains d'entre eux ont été considérés comme étant à « **service médical rendu insuffisant** » (SMRI). Ces derniers ne méritaient donc plus d'être remboursés par la collectivité. Une grande vague de déremboursements est intervenue en 2006, sachant qu'aujourd'hui sont sur la sellette l'homéopathie et les produits de désensibilisation allergique.

Quoi qu'il en soit, il est quand même difficile d'expliquer **pourquoi un médicament a été autorisé et remboursé avant même que son efficacité soit validée**. En fait, le modèle français depuis 1945 **dissocie la mise sur le marché et le remboursement**, ce qui peut induire des confusions : un médicament peut-il être assez efficace pour être autorisé, mais pas assez utile pour justifier un remboursement par la collectivité ?

Par rapport au grand public, la question consiste à déterminer **si le fait de dérembourser des soins porte atteinte au principe de gratuité des soins**. Derrière l'argument scientifique, les patients déplorent des arrière-pensées économiques qui existent aussi. Le discours public sur les déremboursements n'est pas compris, et il devient aisé de ne retenir que la perte d'un avantage.

C. L'envolée du prix des nouveaux médicaments « innovants »

La question du prix du médicament se pose particulièrement pour les traitements innovants.

1. Des prix de médicaments qui atteignent des niveaux très élevés

Selon l'assurance-maladie, le coût moyen d'une année de vie est passé de 15 877 à 175 968 euros entre 1996 et 2016 (« Rapport charges et produits pour l'année 2018 », CNAM, juillet 2017). En fait, la notion traditionnelle de médicament explose véritablement avec l'apparition de traitements innovants : sang transformé par les thérapies géniques, greffes, actes médicaux spécifiques (immunothérapie, par exemple), chimiothérapie d'induction... Le problème est que ces traitements se révèlent particulièrement coûteux (plusieurs centaines de milliers de dollars), et leur financement – c'est-à-dire leur accès – deviennent problématiques, tant pour les pays en développement que pour les pays considérés comme riches.

Des prix qui compromettent l'accès à certains médicaments

Par exemple, la Ligue contre le cancer explique que les traitements CAR-T correspondent à une nouvelle génération de médicaments²⁴ : ils consistent en une modification génétique du système immunitaire de la personne malade, programmer pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Deux de ces traitements ont été approuvés aux États-Unis : le **Kymriah** de Novartis, à 475 000 dollars par patient (paiement conditionné à un effet sur le premier mois), et le **Yescarta** de Kite Pharma / Gilead Science, avec un prix de 373 000 dollars par patient. Ces deux traitements sont actuellement en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne du médicament.

De même, l'association UFC-Que Choisir cite plusieurs médicaments anticancéreux au coût exorbitant : le **Glivec** de Novartis, utilisé pour certains cancers rares du sang et de la moelle osseuse. Ce traitement à vie coûte jusqu'à 40 000 euros par an et par patient. Depuis sa première commercialisation, en 2001, ses indications se sont étendues sans que cela se soit traduit par une diminution du prix. Un générique a été introduit en 2017, et a entraîné une diminution de 50 % par rapport au prix du princeps, celui-ci ayant lui-même depuis enregistré une baisse de 20 %²⁵. Autre médicament, le **Kadcyla** de Roche est utilisé dans certains cas de cancer du sein, et revient à 72 000 euros par an et par patiente. De même, l'**Avastin** traite certains cancers métastasés du sein, de l'ovaire, du colon, du rein, et du poumon. Pourtant, selon la revue *Prescrire*, ses effets indésirables seraient trop lourds pour quelques semaines de survie à peine. Du fait de son prix élevé, les Britanniques l'auraient d'ailleurs exclu du remboursement. En France, son coût varie entre 1 633 et 3 272 euros par mois et par patient.

Des chercheurs d'institutions américaines de santé publique ou d'économie de la santé ont étudié le prix d'une cinquantaine de médicaments anticancéreux autorisés aux États-Unis d'Amérique entre 1995 et 2013 (revue *Prescrire*). Selon cette étude, **les médicaments les plus récents n'ont pas augmenté la durée de survie par rapport aux médicaments plus anciens.**

²⁴ La Ligue contre le cancer, « Les traitements CAR-T, un espoir pour les personnes malades, un défi pour les systèmes de santé », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018.

²⁵ UFC-Que Choisir, « Nouveaux Médicaments anticancéreux : à quel prix ? », 20 juin 2018.

En revanche, le prix des médicaments a fortement augmenté : plus de 12 % par an. Ainsi, une année de survie supplémentaire aurait coûté 54 000 dollars en 1995, 139 000 dollars en 2005, et 207 000 dollars en 2013. La revue *Prescrire* observe que ces prix élevés reposent davantage sur un espoir de progrès thérapeutique, puisque parmi les 54 médicaments anticancéreux autorisés entre 2008 et 2012 aux États-Unis, 36 l'ont été sur la base de critères d'efficacité intermédiaire. Or, après plusieurs années de suivi, pour 86 % de ces 36 médicaments, il n'existerait aucune preuve d'amélioration de la durée de survie. Notons que cette étude a servi de modèle à une autre, cette fois établie par l'assurance-maladie sur la France (*voir quelques paragraphes plus loin*).

UFC-Que Choisir dénonce aussi **les ententes possibles entre les laboratoires pour maintenir des prix élevés**. Ainsi, depuis une dizaine d'années, l'Avastin est aussi utilisé en injection oculaire pour traiter la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), bien que cette indication ne soit pas celle associée à son autorisation de mise sur le marché. Néanmoins, ce traitement présente un coût inférieur à celui du traitement habituel (l'injection oculaire d'une dose revient à 10 euros, contre 739 euros la dose de Lucentis de Novartis). Le laboratoire Roche a saisi les tribunaux afin de faire annuler l'autorisation temporaire d'utilisation de l'Avastin pour la DMLA. L'Autorité de la concurrence italienne, en mars 2014, a considéré qu'il s'agissait d'une entente illégale entre les deux industriels pour laisser le marché de la DMLA au médicament le plus cher. Les deux industriels ont été condamnés à une amende de 182 millions d'euros. En France, l'UFC-Que Choisir a saisi l'Autorité de la concurrence sur le même motif. L'enquête est toujours en cours.

Le principal problème associé aux prix élevés tient à **l'accès aux médicaments**. Par exemple, le cas de l'hépatite C est révélateur. À l'arrivée sur le marché des nouveaux médicaments contre l'hépatite C au milieu des années 2010, certains avaient pourtant annoncé l'éradication de la maladie. En pratique, cependant, en 2018, une infime minorité de personnes infectées par le virus de l'hépatite C dans le monde a eu accès au nouveau médicament. De fait, dans les pays à revenu intermédiaire tels que la Chine, le Mexique et la Turquie, où vivent environ 40 % des personnes infectées par l'hépatite C, l'accès aux médicaments est quasi inexistant en raison de leurs prix inabordables²⁶. Le prix des médicaments est tel que seuls les pays les plus riches, ou bien les pays les plus pauvres *via* des prix cassés par les firmes ou par un accès à des génériques peuvent mettre en place un large accès aux traitements de cette maladie.

L'Égypte, exemple cité par l'OMS, a adopté une politique déterminée de lutte contre la maladie : 1,5 million de personnes ont reçu un traitement entre 2014 et 2017 grâce au générique produit localement. L'Égypte serait aussi en mesure d'éradiquer l'hépatite C d'ici à 2030. En d'autres termes, comme dans le cas du sida, depuis le début des années 2000, ce sont les **génériques** qui permettront de lutter contre l'hépatite C dans la plus grande partie du monde, pas les princeps réservés aux pays riches.

²⁶ *Prescrire*, « Médicaments : des prix injustifiés et inacceptables », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018.

Comment ces tarifs sont-ils justifiés par les firmes et par l'assurance-maladie ?

Comment apprécier le prix d'un médicament aussi innovant soit-il ? Les laboratoires détenteurs des brevets justifient ce prix avec trois arguments principaux²⁷.

Le premier concerne les **coûts de production** de traitements très individualisés et personnalisés — à partir du système immunitaire de la personne malade —, qui peuvent être élevés. Il semblerait néanmoins que ces coûts soient surévalués, d'après la Ligue contre le cancer, car les estimations seraient divergentes pour un même traitement selon les interlocuteurs.

Deuxième argument, les prix élevés sont souvent justifiés par les **investissements en recherche et développement** qui ont été nécessaires à la sortie d'un nouveau médicament. Sur ce point, la Ligue contre le cancer souligne le manque de transparence, d'autant plus que les investissements en recherche publique sur la partie « recherche fondamentale » sont largement passés sous silence. Par exemple, selon Novartis, l'entreprise aurait dépensé plus d'un milliard pour mettre Kymriah sur le marché. Pourtant, selon l'association Patients for Affordable Drugs, l'Institut américain pour la santé aurait investi, à lui seul, plus de 200 millions de dollars dans le développement de cette nouvelle technologie de santé. En d'autres termes, le financement public assumé par les citoyens ne serait pas pris en compte dans le coût de la recherche et de la définition du prix. Les médicaments seraient donc payés deux fois : par le soutien à la recherche d'abord, puis lorsqu'ils sont sur le marché et prescrits aux personnes malades.

Enfin, troisième argument, les prix élevés seraient justifiés par **la performance des nouveaux médicaments**, ce qu'ils apportent aux patients et à la société. Cette méthode de définition de prix sur la valeur du médicament est hautement contestable selon la Ligue contre le cancer, puisqu'elle revient à donner une valeur relative à la vie d'une personne. De plus, le prix en fonction de la valeur déconnecte le prix de son contexte, des contraintes sur le système de santé, des coûts de production, et incite à orienter les stratégies de recherche sur les profits attendus plutôt que sur les besoins médicaux non couverts.

Quoi qu'il en soit, **une étude effectuée par l'assurance-maladie** permet de décorréler la question du prix de la « performance » des traitements contre le cancer. L'assurance-maladie a mené une analyse des prix des médicaments contre le cancer²⁸ sur la base d'une étude américaine évoquée précédemment. **Soixante-trois produits anticancéreux** ont été inscrits au remboursement en France sur cette période. C'est sur ces produits que porte l'analyse de l'évolution des prix par année de vie gagnée (AVG), ainsi que des coûts sur leurs durées moyennes de traitement.

Cette analyse a permis de confirmer, sur la période étudiée (1995-2016), l'augmentation régulière et significative des prix par AVG, avec des niveaux particulièrement élevés ces dernières années : sur l'ensemble de la période d'analyse, le prix moyen par AVG a régulièrement progressé, avec 15 877 euros en 1996, 116 773 euros en 2005, et

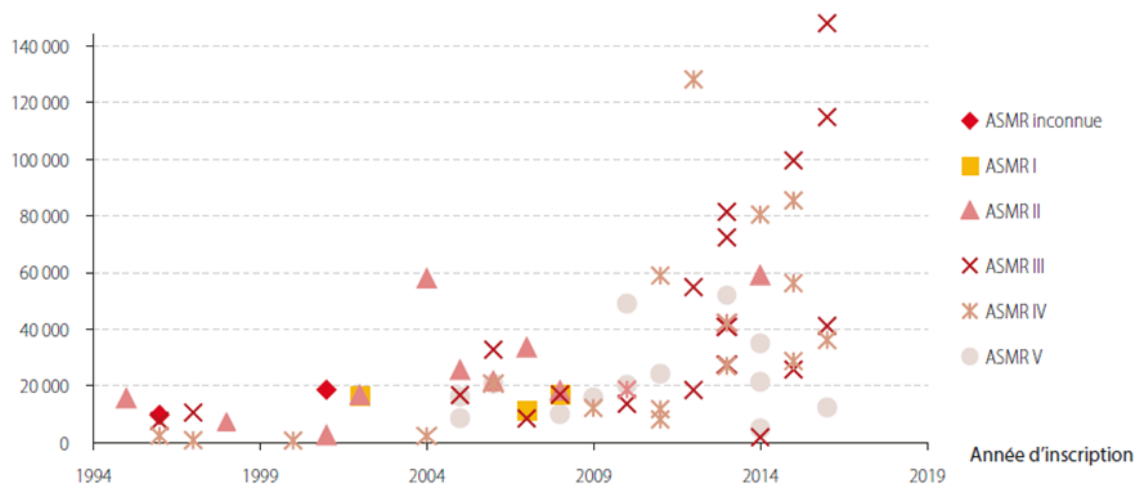
²⁷ La Ligue contre le cancer, « Les traitements CAR-T, un espoir pour les personnes malades, un défi pour les systèmes de santé », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018.

²⁸ Assurance-maladie, « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'assurance-maladie pour 2018 », 7 juillet 2017.

175 968 euros en 2016 (soit +11 % chaque année). Autre constat, **un coût élevé n'est pas nécessairement lié au bénéfice du médicament** : voir prix des traitements ASMR III (amélioration modérée) et IV (amélioration mineure) sur le graphique.

Évolution du prix, calculé sur la durée de traitement, en fonction de l'ASMR du produit à son inscription (traitements anticancéreux)

Prix sur la durée de traitement (euros)



SOURCE : Assurance Maladie "Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses", juillet 2017
HAS, Base de données du médicament (BDM), traitements Cnamts

L'assurance-maladie conclut que les derniers traitements contre le cancer arrivés sur le marché constituent une alternative supplémentaire, notamment pour répondre aux besoins non ou mal couverts : « *En ce sens, ils constituent un progrès qui peut justifier la revendication de prix plus élevés que les thérapeutiques existantes. Toutefois, si cette valeur ajoutée peut justifier une rémunération des efforts de recherche, les prix obtenus restent trop élevés compte tenu du niveau d'effet constaté et des inconnues qui persistent bien souvent au stade de la mise sur le marché (recul insuffisant).* »

Finalement, comment les prix sont-ils fixés par l'industrie pharmaceutique ? Est-ce que l'on part d'un coût de revient auquel on ajoute une marge « raisonnable », même si ce caractère raisonnable reste difficile à apprécier ? La Cour des comptes regrette que les tarifs tendent **vers le prix maximal que l'acheteur serait prêt à payer**²⁹.

Enfin, si on admet une tendance au dérapage abusif de certains prix, il peut être légitime de s'interroger sur les raisons pour lesquelles l'État accepte cette situation. La Cour des comptes apporte deux éléments de réponse. D'une part, les prix élevés acceptés par l'État participent d'une politique visant à **soutenir l'attractivité économique** et à stimuler l'emploi sur le territoire, détournant ainsi l'assurance-maladie de son objet (la santé versus politiques industrielles). D'autre part, des interventions de type **lobbying** auprès des pouvoirs publics, motivées par des considérations industrielles conduisent parfois à fixer ou à maintenir des prix anormalement élevés³⁰.

²⁹ La série documentaire, « *De la plante au médicament (4/4) : soigner ou vendre* », France Culture, 2 novembre 2017.

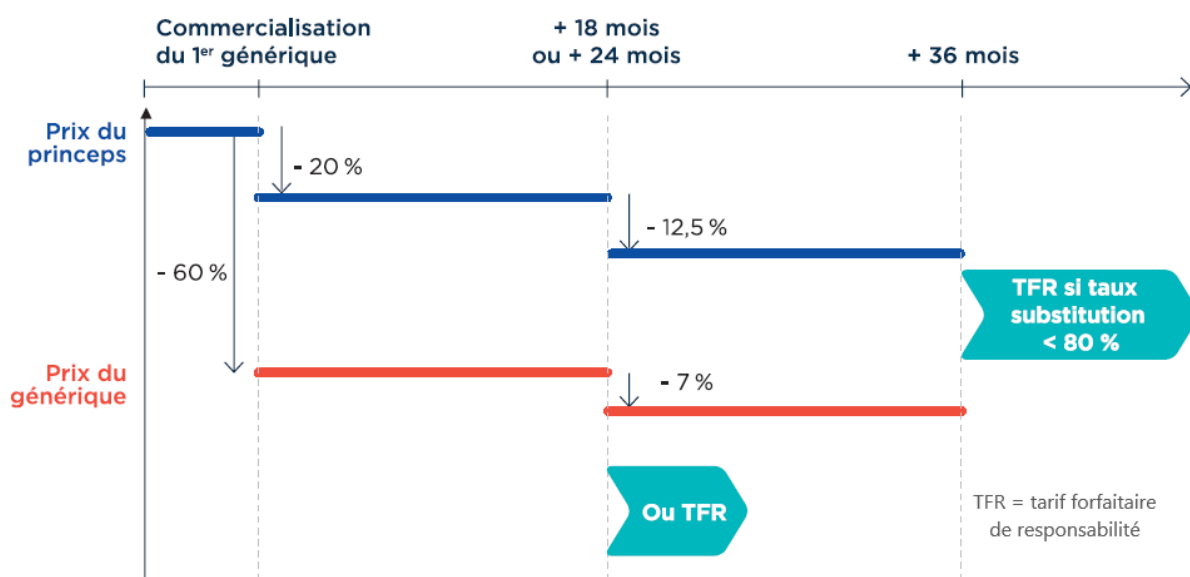
³⁰ Cour des comptes, « *Rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale* », synthèse, septembre 2017.

2. Quelles solutions pour maîtriser la hausse des prix ?

Les autorités disposent de plusieurs leviers plus ou moins radicaux pour s'affranchir des prix élevés, pratiqués par les laboratoires pharmaceutiques. Le principal d'entre eux concerne les **génériques et les biosimilaires**.

PRIX GÉNÉRIQUE VS PRIX PRINCEPS

Source : LEEM, bilan économique des entreprises du médicament, 2018
Annexe 2 de l'accord-cadre du 31/12/2015 signé entre le CEPS et le Leem



Selon l'ANSM, un **médicament générique** est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps), dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps, et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité)³¹.

L'Agence française du médicament rappelait en 2012 que le marché du médicament générique en France est resté modeste jusqu'à la fin des années 1990. Depuis la publication, en 1998, d'un Répertoire des groupes génériques par l'ANSM, l'octroi du droit de substitution aux pharmaciens et la levée des obstacles juridiques, puis économiques, la part de marché des médicaments génériques a augmenté pour atteindre en 2016, d'après les données du GERS, environ **20 % du marché total en valeur (mais 36 % en volume)**³². Quoiqu'il en soit, le grand public demeure assez réticent par rapport aux génériques. Le directeur de l'ANSM admettait ainsi qu'il n'y avait pas de marché des génériques en France faute de demande.

³¹ [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)

³² <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-marche-francais-du-medicament-generique>

En dehors des génériques, quelles sont les solutions pour maîtriser le coût des médicaments ? De manière générale, il s'agit de **rééquilibrer la négociation entre l'État et les industriels** à l'heure où, selon la Cour des comptes, ces derniers formulent des « *demandes de prix établies en fonction de la capacité à payer des acheteurs publics. Ces nouvelles stratégies, plus agressives, exercent une pression inédite sur les financeurs* ».

Plusieurs dispositifs existent, bien que non utilisés par les autorités sanitaires. La **licence d'office** a été instituée en France par le Général de Gaulle en 1959, comme un pare-feu à une position de domination mettant en danger l'accès à un médicament pour des raisons de prix. Ainsi, l'article L613-16 du code de la Propriété intellectuelle stipule clairement que, en raison d'un prix anormalement élevé, le gouvernement français peut déclencher ce dispositif qui ouvre la voie à une concurrence moins chère et de qualité.

Il existe par ailleurs d'autres instruments d'ordre administratif, comme la **fixation unilatérale du prix** par les pouvoirs publics en cas d'échec de la négociation du prix avec l'industriel.

Les remboursements ont par ailleurs déjà été évoqués dans la présente étude, et renvoient également aux questions d'efficacité des traitements. Au Canada, les **remboursements au cas par cas** sont possibles : on ne rembourse que si le traitement fonctionne, grâce à un test qui mesure son efficacité. Certains préconisent d'étendre ce type de « contrats de performance » aux traitements oncologiques très chers : le laboratoire pourrait alors rembourser les frais si le traitement n'a pas fonctionné³³.

Une autre solution qui permet de limiter la hausse des prix consisterait à réfléchir au **déconditionnement des médicaments**. La vente à l'unité existe, notamment en Scandinavie. La préparation des doses à administrer sont remises en pilulier (électroniques, par exemple). Au-delà du fait que, pour beaucoup de médicaments, existent déjà différentes formes de conditionnements, cette solution peut toutefois être dangereuse, comme l'a révélé **l'affaire du Tylenol** aux Etats-Unis en 1982 : 7 personnes décèdent après avoir ingurgité ce médicament parce qu'il contenait du cyanure. Le laboratoire a d'abord été mis en cause. En fait, il s'est avéré que les injections de cyanure dans les flacons de médicaments étaient isolées et intentionnelles, le coupable ayant agi dans les rayons d'une pharmacie de Chicago. En conséquence, les fabricants de médicaments avaient décidé de renforcer le conditionnement de leurs produits. Néanmoins, de nouvelles solutions pourraient se développer... en lien avec les technologies numériques : l'impression de médicaments en 3 D, par exemple.

Finalement, cette première partie a permis de faire un état des lieux entre, d'une part des entreprises du médicament qui affichent des résultats financiers à faire pâlir d'envie d'autres secteurs d'activités et, d'autre part un déficit de la branche Maladie persistant malgré des économies réalisées sur plusieurs fronts. Mais les profits d'aujourd'hui permettent-ils de financer la recherche pour les médicaments de demain ?

³³ Nicolas MARTIN, « *Médicaments. Le remboursement, ce n'est plus automatique* », « La Méthode scientifique », France Culture, 21 juin 2018.

II. Recherche-développement, système de brevets et situations de monopoles temporaires

Cette partie vise à faire le point sur les efforts de recherche-développement en médicaments (A), même si les données communiquées se font assez rares, avant d'étudier les effets économiques des brevets qui permettent de protéger les innovations (B).

A. La recherche-développement : qui et quoi ?

1. Les laboratoires, les start-ups et l'Etat

Sur 10 000 molécules criblées, 10 d'entre elles feront l'objet d'un dépôt de brevet, et une seule d'entre elles parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais : le chemin de l'innovation au malade est estimé à 12 ans (pour un coût autour d'1 milliard de dollars) par les laboratoires. En 2016, la France réalise 10 % des études internationales industrielles, et compte ainsi toujours parmi les grands acteurs de la recherche clinique mondiale, mais elle doit faire face aux Etats-Unis, à la montée de l'Europe de l'Est, de l'Amérique latine et de l'Asie³⁴.

Selon le LEEM, les dépenses de R&D des entreprises du médicament s'élèvent à 10 % du chiffre d'affaires, soit environ 4,5 milliards d'euros, essentiellement pour la recherche appliquée et le développement expérimental. La recherche fondamentale serait donc pour l'essentiel laissée au domaine public. Les plus critiques considèrent que les dépenses en R&D de l'industrie pharmaceutique s'apparentent davantage à une extension du budget commercial et marketing qu'à de véritables projets de recherche. Malheureusement, les informations se font assez rares sur la question, et il est difficile de se faire une idée.

Selon Philippe EVEN, médecin pneumologue français, président de l'Institut Necker, il convient de distinguer deux périodes distinctes :

- 1950-1985 : L'âge d'or des innovations pharmaceutiques. Il n'existait presque rien, et des techniques de laboratoires simples permettaient d'extraire des plantes, animaux ou champignons des molécules dont l'efficacité était visible et rapide.
- Années 1990 : Les progrès de la biologie ralentissent ensuite les choses, car la complexité du vivant est plus grande qu'il n'y paraît. La recherche « piétine », et aucun grand médicament n'est découvert ensuite. C'est aussi la période de la financiarisation des firmes pharmaceutiques. Les entreprises ne cherchent plus forcément à découvrir de nouveaux médicaments, mais à faire du profit. Comment dégager un profit sans découverte significative ? Il s'agissait alors de multiplier les copies, les générations différentes d'un même produit, des « *me too* » (que l'on peut traduire par « moi aussi », je veux ma part de marché, ou je sais faire).

Quoi qu'il en soit, du point de vue du laboratoire, la qualité de la R&D ne garantit plus à elle seule le succès d'un médicament, et la pression sur les prix se fait plus explicite qu'il y a quelques années. De plus, à l'heure de la recherche mondialisée, il devient de plus en plus

³⁴ LEEM, « Bilan économique des entreprises du médicament », édition 2018.

délicat de développer un médicament à l'abri des regards. Et, souvent, un nouveau mécanisme d'action inspire plusieurs laboratoires quasi simultanément.

En conséquence, les firmes pharmaceutiques ont tendance à externaliser la recherche en rachetant que les start-ups qui ont découvert une molécule intéressante (*voir effectifs R&D dans la partie sur l'emploi*).

Pour Quentin RAVELLI, ce sont principalement **les start-ups hors industries pharmaceutiques** (entreprises de biotechnologies, en partenariats publics, type CNRS) qui trouvent les nouvelles molécules. L'industrie pharmaceutique n'interviendrait alors qu'une fois la molécule trouvée, principalement pour effectuer le développement industriel.

Ainsi, il peut s'avérer plus intéressant, afin de générer des blockbusters de façon régulière, et plutôt que d'avoir un instrument de R&D extrêmement puissant, d'acheter ces start-ups. « *Beaucoup de groupes pharmaceutiques cherchent à acheter le prochain blockbuster, avec d'autant plus d'énergie que leurs brevets se rapprochent de l'échéance* », observe Ben McLaughlin, président du groupe Global Healthcare Industry, cité dans un article des *Echos*³⁵. « *Les cibles privilégiées sont des biotechs avec des produits proches du marché, dans la droite ligne de ce qu'ont fait Gilead avec Kite ou Celgene avec Juno. Ce mouvement devrait s'accélérer en 2018 [...].* »

Parallèlement à la recherche des laboratoires, des start-ups, **l'Etat** joue un rôle crucial en matière de recherche, notamment via les universités et les organismes, type CNRS. D'après l'assurance-maladie³⁶, l'activité de recherche et développement pharmaceutique est actuellement dominée « *par la mise au point d'inhibiteurs enzymatiques ou d'anticorps monoclonaux dirigés vers des cibles biologiques spécifiques, et pour lesquels les recherches fondamentales ont été financées en amont par des fonds publics* (Gonçalves, 2017), *ce qui minore les coûts de développement supportés par les industriels* ».

En outre, l'Etat vise à soutenir la recherche-développement du secteur privé par le **crédit d'impôt recherche**, créé en 1983. Ce dispositif a pour objectif d'améliorer l'innovation et la compétitivité des entreprises. **L'industrie, en particulier la pharmacie** et l'informatique, est la grande gagnante de ce dispositif qui ne brillerait pas par sa transparence³⁷ : d'après Mathilde DAMGER, du *Monde* : « *En place depuis plus de trente ans, le dispositif du crédit d'impôt recherche (CIR) a vu son importance démultipliée dans les dernières années. Selon le projet de loi de finance (PLF) 2016, ce sont 5,5 milliards d'euros qui lui sont désormais consacrés contre moins d'un milliard jusqu'en 2005.* »

Le CIR est un crédit d'impôt, c'est-à-dire que les entreprises ne touchent pas directement de l'argent pour l'investir dans la recherche, c'est plutôt de l'argent qu'elles économisent puisque ces sommes sont à déduire de leurs impôts. Quand elles n'en payent pas, elles reçoivent directement une aide. La journaliste dénonçait le **manque de transparence du dispositif**, c'est-à-dire à la fois l'absence de données publiques et le secret fiscal qui permettait aux grandes entreprises du CAC 40 de ne communiquer aucun montant.

³⁵ Catherine DUCRUET, « Les nouveaux défis de l'industrie pharmaceutique », *Les Echos*, 24 février 2018.

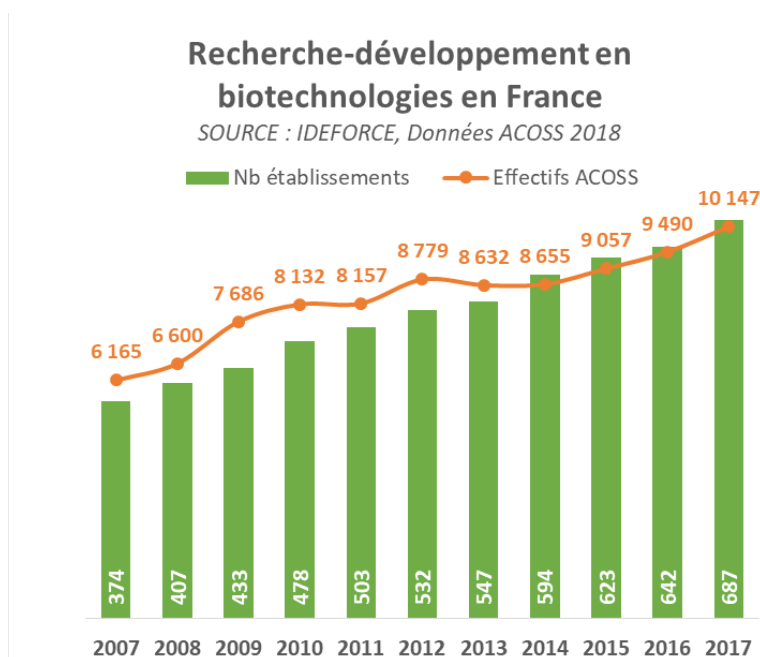
³⁶ Assurance-maladie, « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'assurance-maladie pour 2018 », 7 juillet 2017.

³⁷ Mathilde DAMGER, « Qui profite du crédit d'impôt recherche ? », *Le Monde*, 6 septembre 2016.

La pharmacie est par ailleurs l'un des secteurs qui **détruit des emplois de R&D** en France, rappelle l'association Sciences en marche³⁸, alors que le CIR est supposé aider à la création d'emplois de chercheurs. Ce point de vue est d'ailleurs corroboré par l'OFCE qui proposait en 2015 d'analyser l'effet du CIR sur le secteur pharmaceutique, dont les dépenses de R&D (emploi R&D y compris) avaient, selon l'organisme, diminué sur la période 2007-2012. Ce constat est confirmé par l'évolution des effectifs R&D entre 2009 et 2016 (*voir partie « emploi » de la présente étude*).

En revanche, la recherche-développement en **biotechnologies** semble être bien orientée, d'après les données ACOSS³⁹, qui prennent en compte un périmètre plus large que celui du médicament.

Selon l'OCDE, il faut regrouper sous le terme « **biotechnologie** » toutes les applications de la science et de la technologie à des organismes vivants dans le but de modifier des matériaux, vivants ou inertes, à des fins de production de connaissances, de biens ou de services. Ainsi, les biotechnologies incarnent-elles l'alliance entre la science du vivant (biologie) et des technologies issues de diverses autres disciplines (physique, chimie, informatique, etc.). Leur impact est évidemment important dans le secteur de l'industrie de la santé, mais il s'étend également à d'autres domaines, comme celui de l'environnement, de l'agriculture ou même de l'industrie. La génomique, la détermination de séquences de protéines, la culture de tissus, la fermentation au moyen de bioréacteurs, la thérapie génique, la modélisation de procédés biologiques complexes, ou encore l'application de procédés de nano-fabrication pour l'administration de médicaments ne sont que quelques exemples de biotechnologies en lien avec le médicament.



³⁸ <http://sciences.blogs.liberation.fr/home/2015/04/soup%C3%A7ons-de-fraude-massive-sur-lecir.html>

³⁹ Agence centrale des organismes de sécurité sociale, données URSSAF.

2. L'objet des recherches

Pour Pierre CHIRAC, il ne faut pas laisser les laboratoires pharmaceutiques déterminer **les priorités de recherche**⁴⁰, car ces derniers ne seraient motivés que par le profit. Il cite l'exemple des maladies tropicales et des antibiotiques délaissés depuis quelques temps, au profit de marchés de niche très lucratifs, dans les domaines du cancer et des maladies rares. Pourtant, depuis 2017, pour les pays du G20, la lutte contre la résistance aux antibiotiques et la capacité du système actuel à répondre aux besoins sont au centre des débats.

Médecins sans Frontières (MSF) va dans le même sens en observant certains cas d'arrêt de production pour des traitements contre des **maladies considérées comme non rentables** par l'industrie pharmaceutique⁴¹. Les priorités de recherche-développement des laboratoires ne reflèteraient ainsi pas forcément les besoins en santé publique, ni le poids des maladies. Médecins sans Frontières cite l'exemple du virus Ebola, découvert il y a quarante ans, et pourtant lorsque l'épidémie de 2014 a frappé l'Afrique de l'Ouest, aucun traitement n'existait. Autre exemple, en 2010, considérant que le marché n'était pas profitable, Sanofi a stoppé la production d'un des rares anti-venins disponibles pour traiter les morsures de serpents en Afrique.

A ce propos, on peut citer la possibilité détenue par **l'Etablissement pharmaceutique de l'AP-HP**, créée en 1998⁴², de développer et de produire sur le marché des médicaments non proposés par l'industrie pharmaceutique, pour l'AP-HP et hors AP-HP. Il met au point de nouveaux médicaments dits « orphelins » qui permettent la prise en charge de pathologies rares. Il développe la recherche et valorise les médicaments fabriqués à travers le dépôt de brevets, et des partenariats industriels. Cet établissement, qui emploie 137 personnes dont 41 pharmaciens, regroupe l'ensemble des activités concourant à la conception, à la fabrication, au contrôle, à la libération et à l'exploitation d'un médicament. Il fabrique 77 préparations hospitalières, dont 17 ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, et 2 une autorisation temporaire d'utilisation.

MSF s'intéresse aussi à l'accès aux produits de santé, et notamment à **l'impact des règles de propriété intellectuelle sur les prix**. L'ONG dénonce le fait que les prix se maintiennent systématiquement à un niveau élevé en raison de la prolifération de monopoles créés par des brevets, à tort tenus pour la seule ou la meilleure façon d'inciter la recherche et le développement. En attendant, chaque année, un million d'enfants meurent de pneumonie, le vaccin existant étant inaccessible en raison de son prix. De même, les cas du virus du sida et de l'hépatite C ont déjà été abordés.

⁴⁰ Pierre CHIRAC, « Les Labos ne doivent pas déterminer les priorités de recherche », *Alternatives économiques*, n°375, 12 janvier 2018.

⁴¹ Médecins sans Frontières, « Repenser l'économie de la recherche médicale pour pouvoir soigner les malades », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018.

⁴² <https://www.aphp.fr/letablissement-pharmaceutique-de-lap-hp>

B. Brevets : propriété privée versus santé publique ?

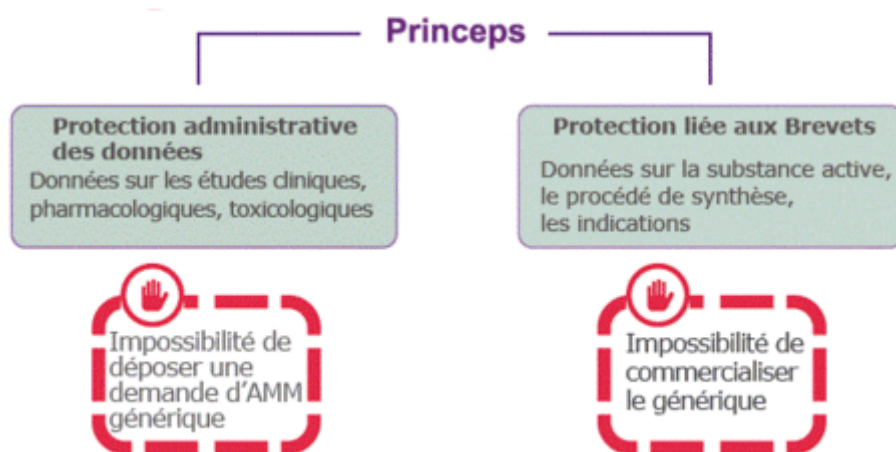
1. Brevets, protections intellectuelles et monopoles

Le brevet permet de protéger une innovation en accordant **un monopole d'une durée de vingt ans** à son détenteur. Lorsque le brevet tombe dans le domaine public, à l'issue de cette période, la production de génériques est juridiquement possible. Néanmoins, l'usage des brevets est quelquefois détourné de son objet premier pour maintenir une situation de rente aux laboratoires. Le monopole accordé par le brevet met, par ailleurs, l'industrie pharmaceutique en position de force en matière de négociation de prix.

Protection intellectuelle des nouveaux médicaments

SOURCE : ANSM 2018

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)



L'association AIDES⁴³ est particulièrement virulente à l'encontre des trois mécanismes de propriété intellectuelle qu'elle estime détournés par les compagnies pharmaceutiques au service de leurs intérêts commerciaux, et aux dépens des intérêts des patients et de la santé publique. Concernant **le brevet**, certes, il s'agit d'un outil d'incitation à la recherche et au développement qui protège la propriété industrielle et assure aux entreprises pharmaceutiques un retour sur investissement. Lorsque le brevet expire, l'invention thérapeutique peut être exploitée librement, et il devient alors possible de produire une version générique du médicament. La fin du brevet se traduit généralement par une baisse des prix : en France, le prix d'un générique est environ 60 % inférieur au prix du princeps.

Néanmoins, l'association AIDES dénonce le fait que le brevet puisse être utilisé comme outil de rémunération et de contrôle du marché. Certaines firmes s'en serviraient avant tout pour **entraver l'entrée sur le marché des producteurs de génériques**.

⁴³ AIDES, « *Propriété intellectuelle : des barrières à l'accès à l'innovation thérapeutique* », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « *Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix* », 20 juin 2018.

D'autres déposeraient des brevets pour des produits qui ne constitueraient **pas de réelles inventions**. Dans un Rapport paru en 2012, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estimait que sur les 700 nouveaux médicaments mis en vente par les « majors » pharmaceutiques sur la décennie 2001-2011, seuls 4 % présentaient un intérêt essentiel. La professeure de médecine Marcia Angell, ancienne rédactrice en chef de la revue *New England Journal of Medicine*, décrit d'ailleurs le secteur pharmaceutique comme un immense supermarché ne vendant que des médicaments copies (les fameux « *me too* » déjà évoqués qui constituent donc une façon de prolonger la vie d'un brevet expiré).

Environ 200 molécules seraient absolument indispensables aujourd'hui, une cinquantaine présenteraient éventuellement un intérêt selon les personnes, mais les autres seraient inutiles. D'ailleurs, pour la revue *Prescrire*⁴⁴, l'Agence européenne du médicament, elle-même, aurait reconnu sans ambiguïté que le terme « **innovant** » **ne veut rien dire de plus que « nouveau »**. Beaucoup de nouveaux médicaments, notamment pour les cancers et les maladies rares, sont mis sur le marché sur la base d'une connaissance très limitée. Pire, pour la revue *Prescrire*, cette connaissance est toujours très limitée quelques années plus tard : en pratique, cela veut dire que l'on connaît trop peu l'efficacité de ces médicaments même plusieurs années après leur mise sur le marché.

Le terme d'innovation peut aussi désigner de nouvelles indications d'un produit déjà commercialisé, de nouvelles formes galéniques, de nouvelles méthodes de traitement ou d'administration. L'association des usagers France Assos Santé⁴⁵ suggère à cet égard de considérer la notion de progrès thérapeutique, apporté par les nouveaux traitements en termes **d'amélioration pour les patients, en comparaison avec les traitements existants** (efficacité, tolérance, amélioration de la qualité de vie) **et de bénéfices** en matière de santé publique.

En outre, **vecteur d'un prix excessif**, le brevet du Sovaldi a mis en danger la pérennité de l'assurance-maladie, selon AIDES. Dans un contexte de restriction budgétaire, les tentations étaient fortes de limiter l'accès au traitement aux patients les plus sévèrement atteints en raison du coût du médicament. Face à cette sélection des malades, les associations se sont mobilisées pour défendre un accès sans entrave aux traitements.

Par ailleurs, Quentin RAVELLI, auteur de la *Stratégie de la bactérie*, rappelle que pendant plus d'un siècle jusqu'aux années 1960, les médicaments étaient exclus du droit des brevets, car il était question de santé publique, et il n'était donc pas question de **privatiser les innovations de santé**. Aujourd'hui, les questions autour de la **brevetabilité du vivant** se posent également, pour éviter le « pillage de savoirs traditionnels monétisés par les laboratoires ». Depuis 1992, la **Convention de Rio** a mis en avant deux idées : chaque pays est détenteur d'une biodiversité qui lui appartient, et que tout doit être mis en œuvre pour la protéger et la maintenir⁴⁶. Si les entreprises cherchent à développer économiquement des plantes, par exemple, cela ne doit pas se faire en pillant, mais en se mettant d'accord avec les Etats ou les communautés locales. De manière générale, les pays du Nord maîtrisent la recherche, et le Sud détient la

⁴⁴ *Prescrire*, « L'innovation, un mot hélas souvent trompeur dans le domaine du médicament », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018.

⁴⁵ France Assos Santé, la Voix des usagers, « Innovation thérapeutique : maîtriser les prix, garantir l'accès ».

⁴⁶ La série documentaire, « De la Plante au médicament (2/4) : de la plante à la molécule de synthèse », France Culture, 31 octobre 2017.

biodiversité. Un équilibre peut ainsi être trouvé entre le Nord et le Sud pour découvrir de nouveaux médicaments sans piller les pays du Sud (*royalties* associées au brevet partagées, par exemple). L'enjeu des brevets est mondial, comme l'explique Quentin RAVELLI. Celui-ci cite l'exemple du **procès du Cap** qui s'est tenu au début des années 2000 : des laboratoires se sont battus contre l'Afrique du Sud et le Brésil pour les empêcher de faire eux-mêmes leurs médicaments, et soigner ainsi leur population à moindre coût.

Quelques Etats se sont positionnés en tant que « non alignés » sur les droits de propriété intellectuelle, comme l'Inde (établissements pharmaceutiques publics et secteur privé), le Brésil, mais leur volonté de participer au commerce mondial a fini par contredire leur attitude militante⁴⁷.

Autre mécanisme, **les certificats complémentaires de protection (CCP)** constituent un moyen de prolonger les monopoles. Dans chacun des pays de l'Union européenne, depuis 1992, les industriels peuvent bénéficier d'une prolongation de monopole, pour une période maximale de cinq ans, par le biais d'un CCP. Le recours aux CCP peut être perçu comme un outil pour compenser le délai entre la délivrance du brevet et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Du point de vue du laboratoire, il s'agit aussi d'un moyen de retarder l'arrivée de génériques sur le marché.

Enfin, **l'exclusivité des données** forme une barrière supplémentaire à la concurrence des génériques. L'association AIDES explique que lorsqu'un industriel souhaite obtenir une autorisation de mise sur le marché, il doit fournir à l'Agence européenne du médicament les résultats des essais cliniques permettant de démontrer l'efficacité et la toxicité limitée du médicament. Les accords de l'Organisation mondiale du commerce prévoient que **ces données cliniques soient protégées par le secret industriel**. Mais l'Union européenne a choisi d'aller plus loin en accordant aux fabricants de princeps une protection supplémentaire autour de l'exclusivité des données. Il ne resterait aux fabricants de génériques que deux options : soit refaire les essais cliniques pour obtenir l'AMM, soit attendre la fin de la période d'exclusivité (8 à 10 ans après l'AMM). L'objectif de l'exclusivité des données est donc clair : il s'agit de maintenir et de prolonger le monopole des producteurs de princeps en retardant les génériques.

Lorsqu'un État le juge nécessaire, pour des raisons de santé publique, il peut décider de lever le brevet sur un médicament : il s'agit de la **licence obligatoire** qui permet l'entrée sur le marché des génériques. Toutefois, si le médicament en question est protégé par l'exclusivité des données, la concurrence reste impossible puisque, malgré la fin du brevet, il est interdit d'utiliser les données des essais cliniques pour obtenir une AMM.

⁴⁷ Alain VAGUET, « L'espace politique des médicaments », *L'Espace Politique*, juillet 2015.

2. Vers de nouveaux modèles de R&D ?

Face aux prix de plus en plus élevés, des institutions, comme l'OCDE ou l'OMS, suivent les recommandations d'ONG et appellent à promouvoir des alternatives au système actuel de recherche et développement pharmaceutique.

Lors de l'Assemblée générale de la santé en juin 2013, les experts de l'OMS, constatant les difficultés du système des brevets à susciter les recherches en direction des besoins des populations des pays les moins avancés, et qui en ont le plus besoin, ont proposé la création d'une **convention internationale** pour sécuriser les fonds pour la recherche de nouveaux médicaments. Les apports seraient calculés en fonction du niveau de richesse des diverses nations. Il s'agirait ainsi d'une initiative globale, grâce à son mode de financement et à la **substitution de la notion de « bien commun » aux brevets**.

III. Le parcours du médicament de l'AMM au remboursement

Le parcours du médicament à la sortie du laboratoire commence économiquement à partir de son autorisation européenne de mise sur le marché (A). Ensuite, en France, le laboratoire doit demander le remboursement de son médicament, et négocier son prix (B). A l'issue de ces étapes, le parcours du médicament ne s'arrête pas là : une pharmacovigilance s'opère pour faire remonter ses éventuels effets secondaires (C).

Le LEEM déplore la durée d'accès au marché en France, qu'il trouve trop longue (530 jours) par rapport aux autres pays : Allemagne (106 jours), Royaume-Uni (111 jours), Suède (281 jours), Belgique (411 jours)⁴⁸. Au-delà des questions de durée de mise sur le marché, la question de l'efficacité du parcours est toutefois posée par les multiples scandales qui se sont succédé.

A. Autorisation européenne de mise sur le marché des médicaments

La procédure d'obtention de l'AMM est la voie la plus classique d'accès au marché, sachant qu'il existe toutefois de nombreuses procédures accélérées de mises sur le marché ⁴⁹ : autorisation conditionnelle, fractionnée..., et des **autorisations temporaires d'utilisation** (ATU) avant AMM.

Par exemple, des autorisations temporaires d'utilisation de médicaments contre le VIH ou en oncologie ont été introduites dans les années 1980 : certains médicaments pouvaient ainsi être administrés à des patients dans un cadre hospitalier sans avoir l'AMM. Pour des raisons compassionnelles, il s'agissait d'ouvrir l'accès à un traitement présumé efficace sans avoir à attendre tout le développement clinique. Pour les détracteurs de ces procédures accélérées, cette rapidité se fait au détriment de la qualité de l'évaluation du nouveau médicament, sur des critères approximatifs, pendant une durée courte, et chez un nombre réduit de patients.

En dehors de ces situations atypiques, en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, le laboratoire doit préparer un dossier, dans lequel sont compilées les données scientifiques issues des phases de recherche et développement. Ce dossier peut être déposé auprès de l'autorité compétente nationale, par exemple l'ANSM, en France⁵⁰ – ou **l'Agence européenne du médicament (EMA)**, pour l'Union européenne.

⁴⁸ LEEM, « *Bilan économique des entreprises du médicament* », édition 2018.

⁴⁹ Prescrire, « *L'innovation, un mot hélas souvent trompeur dans le domaine du médicament* », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « *Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix* », 20 juin 2018

⁵⁰ En 2012, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) est devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle est financée par une subvention de l'Etat d'un montant de 137 M€ pour 2016. Ses deux principales missions sont les suivantes⁵¹ :

- Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ;
- Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Trois procédures d'AMM existent au niveau européen. La **procédure centralisée, déposée auprès de l'EMA**, existe depuis 1998, et est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, mais optionnelle pour les nouvelles substances actives. La procédure centralisée porte sur une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union européenne.

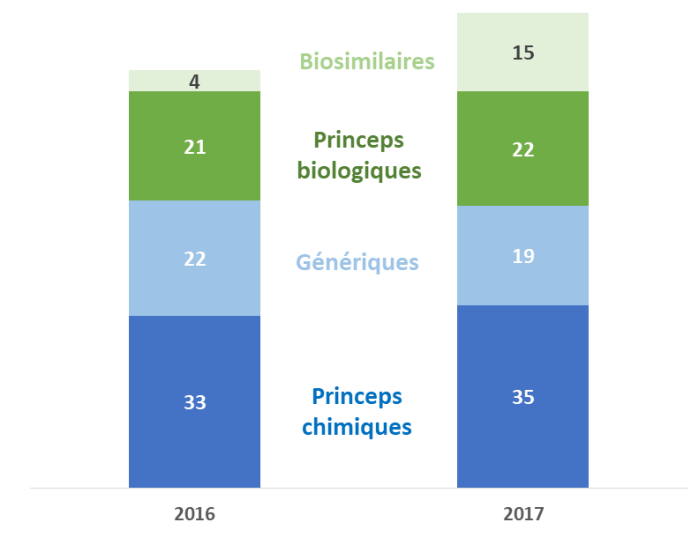
La procédure de **reconnaissance mutuelle** permet au laboratoire depuis 2001 de déposer son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois l'autorisation initiale accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres.

Lors de la **procédure décentralisée**, créée par une directive en 2004, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.

L'Agence européenne du médicament est financée à hauteur de 80 % par l'industrie pharmaceutique, via les dépôts de demandes d'autorisation. Le problème du contrôle public des essais cliniques et de la procédure d'AMM renvoie au déséquilibre entre les moyens de l'industrie pharmaceutique et des Etats.

Nombre d'AMM accordées par l'Agence européenne du médicament

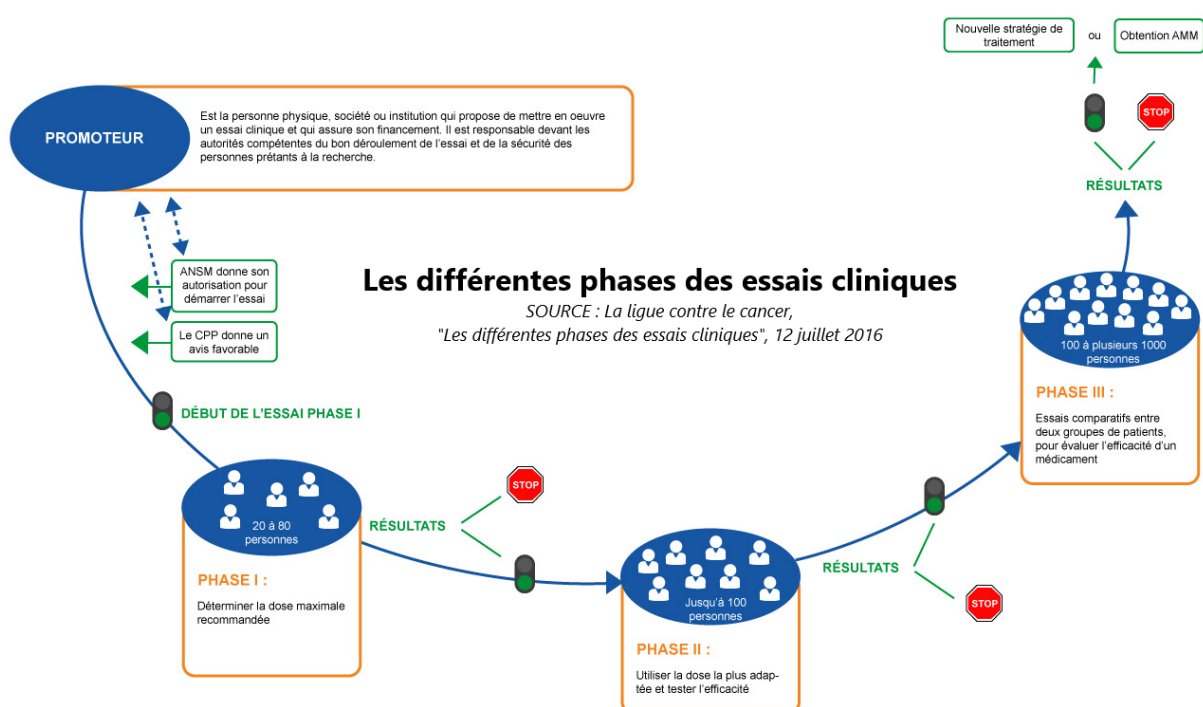
SOURCE : IDEFORCE, Données LEEM, "La place de la France dans la production de nouveaux médicaments", Edition 2018



⁵¹ <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/offset/0>

D'après Bruno TOUSSAINT, de la revue *Prescrire*, le dossier d'autorisation de mise sur le marché constitue une sorte de coproduction entre les représentants des firmes pharmaceutiques et ceux de l'Agence du médicament (américaine, européenne et japonaise). L'Etat, le patient, le médecin et le soignant n'ont pas leur mot à dire dans la procédure. Il dénonce ainsi un **entre-soi entre agences et firmes dans la procédure de l'AMM**, qui en constituerait l'une des faiblesses majeures. Pierre CHIRAC, directeur de la publication de la revue *Prescrire*, rappelle d'ailleurs qu'il a fallu attendre une **directive européenne de 1965, à la suite du scandale du Thalidomide, pour préciser ce que les firmes devaient fournir comme informations** pour leur mise sur le marché⁵².

De façon non exhaustive, le dossier doit comporter des données relatives à la qualité pharmaceutique : une description du produit, de son excipient, et des éléments devant permettre d'apprécier sa stabilité, son dosage, sa pureté. Il s'agit de montrer que sa production est possible dans de bonnes conditions d'hygiène, stérilité, et qu'elle est reproductible à grande échelle. Le dossier doit également prévoir des données pharmacocinétiques afin d'évaluer la vitesse à laquelle le médicament parvient dans le corps, et le temps nécessaire à son élimination. La sécurité d'emploi du médicament doit être formulée avec les effets indésirables. Le dossier présente enfin des informations sur l'effet du médicament sur des patients sains : s'ils sont concluants, les résultats des essais cliniques sont présentés.



Quels essais sont requis avant la mise sur le marché ? Il convient de distinguer plusieurs phases :

⁵² La série documentaire, « *De la Plante au médicament (3/4) : le long parcours du combattant d'une pilule* », France Culture, 1^{er} novembre 2017.

- Les essais de phase 1, ou **essais précliniques**, sont effectués sur des animaux, puis sur des humains volontaires sains. Si ces essais sont concluants, on passe à la phase 2.
- La phase 2 renvoie aux **essais exploratoires** : les essais sont élargis à un petit échantillon de personnes atteintes de la pathologie visée, afin d'évaluer les éventuels effets indésirables. Il semblerait que de plus en plus de médicaments tendent à être autorisés seulement après la phase 2⁵³. Certes, pour les maladies rares, ou celles dont le pronostic est vraiment sombre, cette procédure peut néanmoins s'avérer pertinente.
- La phase 3, **essais de confirmation**, porte cette fois sur des centaines ou des milliers de patients, et permet d'effectuer des comparaisons avec d'autres médicaments existants. Cette recherche est cependant menée par les firmes elles-mêmes : un essai, une comparaison contre un placebo et parfois un médicament (pas forcément celui de référence). A ce stade, les principales critiques formulées à l'encontre des groupes pharmaceutiques sont que cette recherche est conçue par les laboratoires dans un cadre qu'ils modifient eux-mêmes.

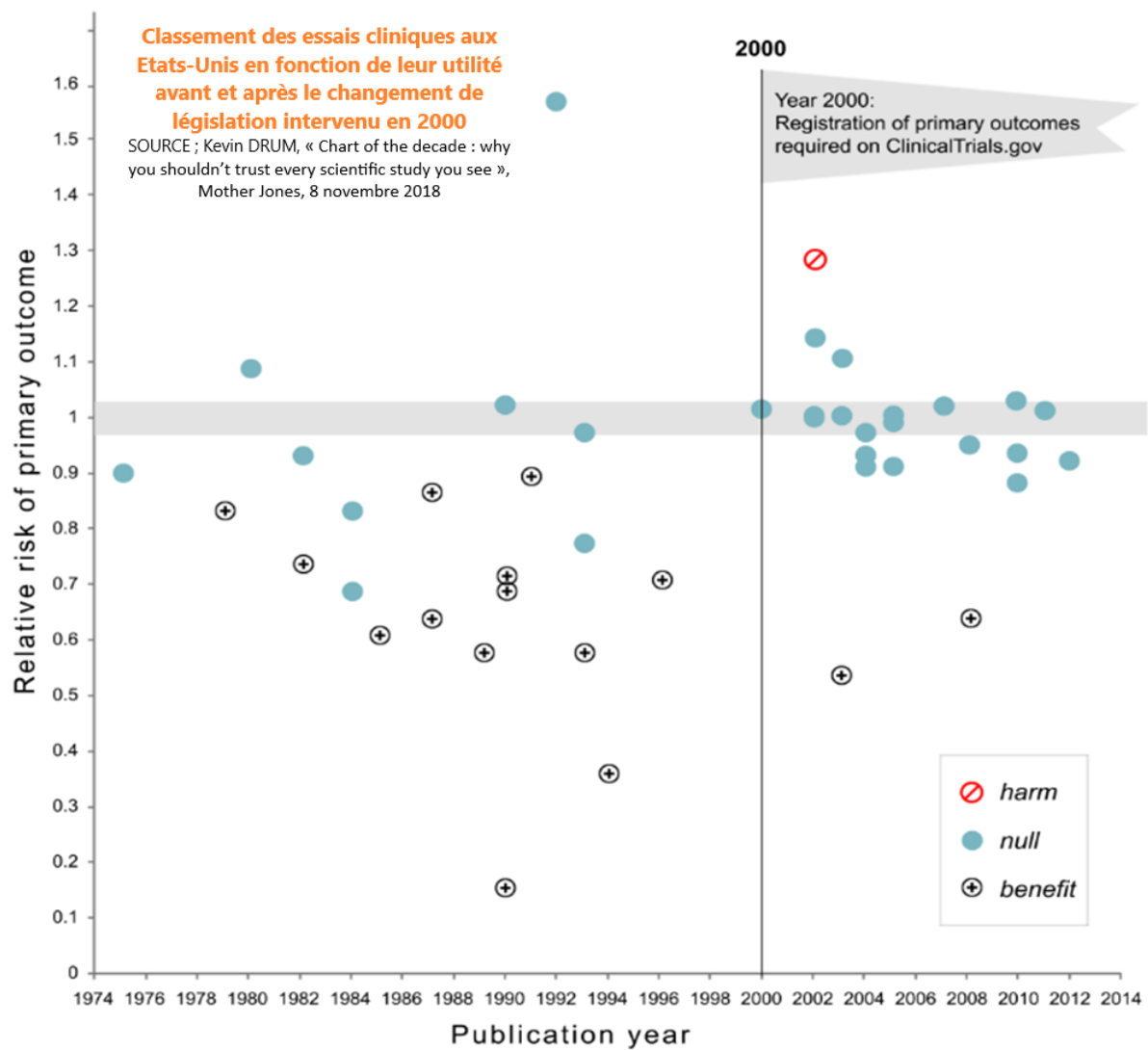
En outre, les essais cliniques ne reflètent pas toujours la future réalité d'emploi des médicaments (mode de surveillance différents, patients non triés...), et surtout il n'est pas toujours possible de déduire de l'intérêt d'un médicament pour la santé publique à partir des seuls essais cliniques⁵⁴.

S'agissant des essais cliniques, de nombreux experts appellent à un meilleur contrôle public. Par exemple, dans le graphique ci-après, publié dans un article qui concerne les Etats-Unis⁵⁵, il est question d'essais cliniques à propos de médicaments et de compléments alimentaires pour le traitement, ou la prévention de maladies cardio-vasculaires entre 1974 et 2012. Ainsi, chaque point représente une étude clinique, qui peut révéler le médicament testé comme inutile, positif ou dangereux selon les cas. Avant 2000, le graphique met en évidence que la majorité des études affichent un résultat positif, alors que ce n'est plus le cas ensuite. Que s'est-il passé en 2000 ? Kevin DRUM, l'auteur de l'article, indique qu'un changement de règles est intervenu et que les chercheurs devaient **annoncer, avant la conduite de l'étude, l'objet de leur recherche**, alors qu'antérieurement ils pouvaient effectuer leurs essais, collecter des données, et en tirer quelque chose de positif, même si le résultat annoncé comme favorable n'était pas du tout celui qui était recherché initialement. Du coup, du seul fait de ce changement de méthodologie, le nombre d'essais positifs a considérablement chuté.

⁵³ La série documentaire, « *De la Plante au médicament (3/4) : le long parcours du combattant d'une pilule* », France Culture, 1^{er} novembre 2017.

⁵⁴ Nicolas MARTIN, « Médicaments, le remboursement, ce n'est plus automatique », *La Méthode scientifique*, France Culture, 21 juin 2018.

⁵⁵ Kevin DRUM, « *Chart of the decade : why you shouldn't trust every scientific study you see* », Mother Jones, 8 novembre 2018.



B. SMR et ASMR : Négociation nationale du prix et du remboursement éventuel

Tout médicament qui a une AMM peut accéder au marché européen, mais l'autorisation de remboursement ou d'utilisation dans les hôpitaux fait l'objet d'un autre parcours.

1. Service médical rendu (SMR) et taux de remboursement

En France, la Haute Autorité de santé (HAS)⁵⁶, *via* la Commission de la transparence, composée de 21 experts médicaux, d'un représentant des patients, de membres institutionnels non votants, se réunit pour évaluer les médicaments. L'industrie n'est plus représentée au sein de cette Commission depuis le scandale du **Médiateur**.

Le premier critère est le **service médical rendu** (SMR), qui prend en compte la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué, ainsi que les données propres au médicament lui-même dans une indication donnée. La tolérance du médicament est donc appréciée au regard de la gravité de la pathologie et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. L'intérêt pour la santé publique est aussi évalué. En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis : service médical rendu **majeur ou important, modéré ou faible**, mais justifiant cependant le remboursement, et **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la collectivité. Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps, et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

A cet égard, le SMR est principalement **évalué sur la base des essais cliniques, ce qui en constitue par ailleurs une limite**.

Le second critère sur lequel se base la Haute Autorité de santé est l'ASMR.

⁵⁶ « La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique qui développe la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social. Elle vise à assurer aux personnes un accès pérenne et équitable à des soins et des accompagnements pertinents, sûrs et efficaces. Elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire les décisions, avec des professionnels pour optimiser leurs pratiques et leurs organisations, et au bénéfice des usagers pour renforcer leurs capacités à faire leurs choix. » https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr

2. La négociation du prix est basée sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et les prix européens ou étrangers

Si le SMR est jugé suffisant par la Commission de la transparence, un second critère est évalué : il s'agit de l'**amélioration du service médical rendu (ASMR)**, qui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. Selon l'appréciation de la Commission, cinq niveaux d'ASMR ont été définis : 1. amélioration majeure, 2. importante, 3. modérée, 4. mineure, et 5. inexistante pour l'absence de progrès thérapeutique. La catégorie retenue jouera sur la négociation du prix.

Les deux informations établies par la Commission de la HAS (SMR et ASMR) sont ensuite transmises au **Comité économique des produits de santé (CEPS)**. Le CEPS a été créé dans les années 1990, sachant que ses missions étaient jusque-là assurées par un cabinet ministériel. La mise en place du CEPS a permis de dépolitiser la question du médicament. L'industrie est absente de ce Comité.

Le rôle du CEPS consiste à négocier un prix avec le laboratoire. Ce dernier fait une proposition qui correspond en général au « **prix européen** » pratiqué en Angleterre ou en Allemagne. Les critères sont encadrés par la loi. Le niveau d'amélioration du service médical rendu est le principal élément pris en compte. En dehors de cet élément, les prix étrangers sont donc pris en compte avec la taille de la population cible. La négociation peut être longue, sachant que les autorités sanitaires ont globalement intérêt à ce que les patients aient accès aux meilleurs traitements, et le laboratoire cherche à vendre son produit en France, qui demeure un marché intéressant. La durée de la négociation varie généralement de 200 à 280 jours, et aboutit à un accord sur le prix du médicament.

Enfin, le taux de remboursement est décidé par l'**Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)**. En fait, à chaque niveau de SMR est affecté un taux de remboursement. Il y a donc 4 taux de remboursement en France : 15 %, 30 %, 65 % et 100 %. L'UNCAM a le droit de moduler ces taux, mais le fait assez peu. En général, l'UNCAM avalise donc le SMR avec le taux de remboursement.

3. Prix facial versus prix remisés : un système de prix opaque

Médecins du monde juge les instruments actuellement utilisés par les pouvoirs publics inflationnistes et inefficaces, en grande partie du fait de l'opacité du système de prix avec l'industrie pharmaceutique⁵⁷.

Comme nous venons de le voir, l'Etat, par le biais du CEPS, négocie un prix, qui n'est que « **facial** », c'est-à-dire le prix public qui figure sur la boîte du médicament. Parallèlement à ce prix, l'Etat négocie des **remises confidentielles** qui dépendent, par exemple, d'un volume de ventes, ce qui permet ainsi de réduire la facture pour l'assurance-maladie. En conséquence, les Etats se retrouvent ainsi dans un rapport de force inégal dès le départ de la négociation,

⁵⁷ Médecins du monde, « *Les mythes français (2) : Notre système de fixation du prix est efficace* », dans Contribution de la société civile au débat public en France, « *Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix* », 20 juin 2018.

du fait de cette dissymétrie d'information : l'industriel a une vision très claire de son marché mondial, contrairement aux Etats qui négocient sans connaître les prix réels pratiqués ailleurs.

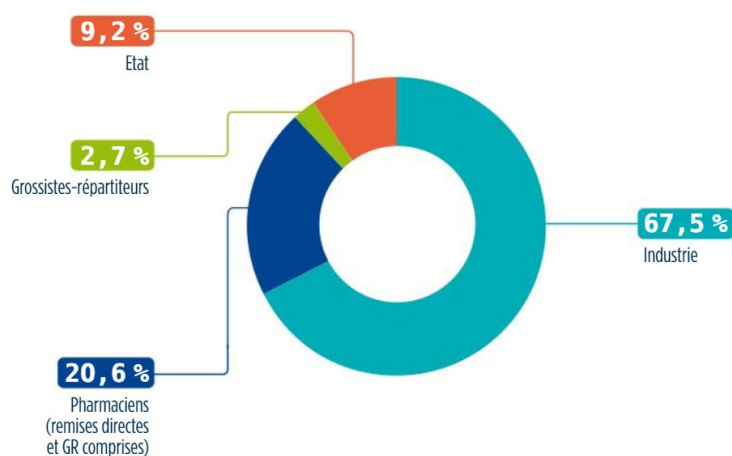
En outre, nous avons vu que le CEPS tenait compte de l'ASMR pour la négociation du prix, mais aussi des prix pratiqués ailleurs. En effet, ils doivent être en cohérence avec ceux qui existent dans d'autres pays de référence : c'est le « **référencement international des prix** », qui ne prend en compte que les prix faciaux. Il est donc stratégique pour les industriels de faire en sorte qu'il soit le plus haut possible en France. Le prix facial français est donc référencé dans plusieurs pays dans lesquels il servira de base, avec d'autres, pour les négociations.

De plus, une convention cadre entre le CEPS et le LEEM introduit un système de référencement contraint pour les médicaments définis comme innovation thérapeutique : il s'agit de la « **garantie de prix européen** », qui oblige la mise en cohérence pour les innovations thérapeutiques du prix français avec les prix espagnols, anglais, allemands et italiens. Cette garantie de prix européen est vivement critiquée par la Cour des comptes, car elle « *revient à créer une situation de rente pour l'industrie : la reconduction systématique de ce dispositif traduit le consentement renouvelé des pouvoirs publics, dans les relations avec les entreprises pharmaceutiques, à l'octroi et au maintien de prix élevés pour les médicaments innovants* ».

Le caractère secret des remises contribue à polluer la gestion saine, lisible et transparente de la dépense de médicaments, au travers de plusieurs **effets indésirables associés au prix facial**, évoqués par Médecins du monde. Premièrement, les économies obtenues par les remises négociées à partir d'un prix facial élevé sont toujours plus faibles que les économies qui auraient été réalisées si le prix avait été dès le départ mesuré. Deuxièmement, le principe de remise génère très directement des surcoûts pour l'assurance-maladie, comme la mise à disposition des médicaments fait l'objet de marges réglementées, assises sur le prix facial, et non sur le prix net après remises (rémunération des grossistes répartiteurs et des pharmaciens d'officine). La Cour des comptes considère que « *si les remises peuvent sembler en première analyse avoir la même portée que des baisses des prix fabricant, elles emportent en réalité des surcoûts pour l'assurance-maladie et pour les assurés sociaux* ».

DÉCOMPOSITION MOYENNE DU CHIFFRE D'AFFAIRES TTC DES MÉDICAMENTS REMBOURSABLES VENDUS EN OFFICINE EN 2016

Source : Leem, CSRP d'après GERS, Acoss, ANSM



C. Pharmacovigilance et importance des officines

1. Suivi du médicament *a posteriori*

Le rôle des autorités sanitaires ne s'arrête pas à l'autorisation de mise sur le marché, ni même à la question du remboursement. Il s'agit également d'effectuer un suivi des populations à qui les médicaments sont administrés. Plusieurs risques peuvent dès lors apparaître.

Le premier est lié aux **effets indésirables** qui n'auraient pas été détectés préalablement au cours des essais cliniques. Le médicament est plus que jamais sur la sellette, avec la multiplication des scandales ayant causé des milliers de morts ces dernières années : le **Médiator** (plus de 1 300 morts), le **Vioxx** (au moins 35 000 morts), les statines pouvant provoquer de lourdes pathologies (myopathies, cataractes, insuffisance rénale...), l'antidiabétique **Actos** (pouvant provoquer cancers de la vessie et hépatites), les pilules contraceptives, les antitabac **Champix** et **Zyban**...

Au-delà des effets indésirables liés à une utilisation normale du médicament, un deuxième risque tient à la **sur-médication** (effet « cocktail ») et à la mauvaise prise des médicaments. Chaque année en Europe, on estime à 200 000 le nombre de morts liés à des accidents médicamenteux. En France, le chiffre officiel est de **20 000 morts par an**, identifiés par notre système de pharmacovigilance (soit davantage que les victimes d'accidents de la route). La moitié de ces 20 000 morts pourrait être évitée selon des estimations.

Utilise-t-on **trop de médicaments en France** ? Les médecins aux Pays-Bas travailleraient avec 100 à 150 médicaments au total, et n'utiliseraient les nouveaux médicaments que de manière progressive⁵⁸. En France, la situation serait différente, et les médecins auraient une certaine appétence pour la nouveauté, mais la tendance du « **moins, c'est mieux** » semble s'imposer.

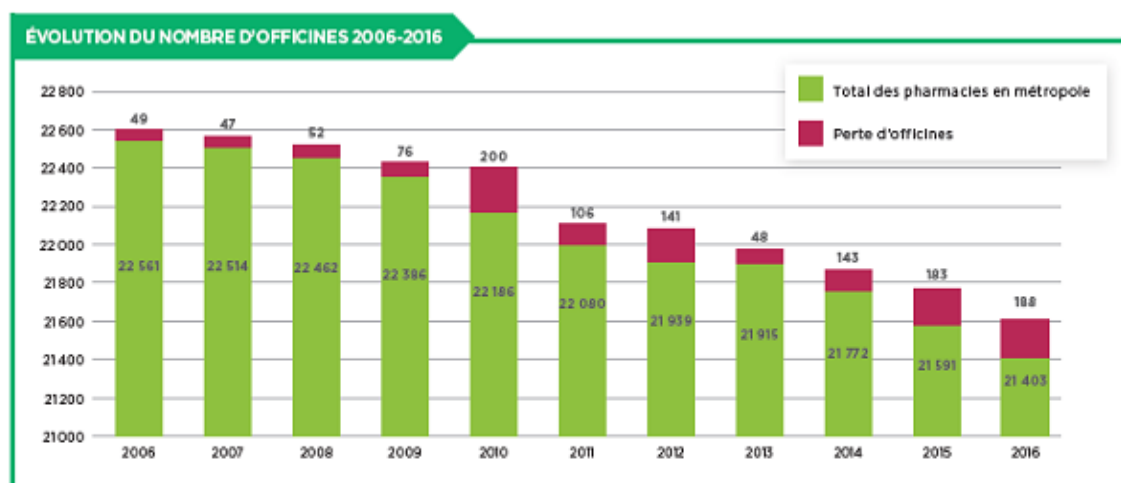
En fait, il s'agit de bien évaluer la **balance bénéfices/risques** d'un médicament avant de le prendre. Naturellement, les médecins et les pharmaciens ont un rôle majeur à jouer. Il importe, en effet, de s'assurer que les médicaments soient administrés à ceux chez qui le potentiel d'efficacité du médicament est maximal. Pourtant, **les firmes ont parfois intérêt à élargir leur marché et à étendre les applications du médicament** à d'autres usages pour lesquels la balance bénéfices/risques est moins favorable, voire négative.

⁵⁸ La série documentaire, « *De la Plante au médicament (3/4) : le long parcours du combattant d'une pilule* », France Culture, 1^{er} novembre 2017.

2. Le rôle des pharmacies en matière de pharmacovigilance

Pour le grand public, le pharmacien est le **spécialiste du médicament proche des patients**, et qui s'assure éventuellement du bon usage des produits de santé. L'officine présente également une dimension médico-sociale, en lien avec l'aide du pharmacien pour l'automédication, et termes de pharmacovigilance.

En dix ans, **le nombre d'officines a baissé de 5 %** (voir graphique). D'après l'Ordre national des pharmaciens, au 1^{er} janvier 2017, 26 842 pharmaciens titulaires d'officines sont inscrits à l'Ordre, soit 1 % de moins qu'en 2015. La moyenne d'âge s'élève à 50,3 ans, traduisant un vieillissement de deux ans en dix ans⁵⁹. Malgré des fermetures régulières d'officines (188 pharmacies en un an), cette évolution serait sans conséquence pour l'accès aux médicaments, d'après l'Ordre. En effet, 97 % de la population métropolitaine vivrait à moins de 10 minutes en voiture d'une officine, et 35 % des officines se situeraient dans des communes de moins de 5 000 habitants, constituant ainsi un réseau de proximité sur tout le territoire.



SOURCE : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Pharmaciens-titulaires-d-officine-le-regroupement-continu-des-officines-en-association>

⁵⁹ <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Enfin-les-nouvelles-missions-pour-les-pharmaciens-d-officine-une-etape-essentielle-pour-la-sante-publique>

IV. Production et emploi

Cette quatrième partie tente de dresser un état des lieux de l'outil industriel français et de la chaîne d'approvisionnement (A). Il s'agit également d'analyser l'évolution de l'emploi sur ces dernières années, et de mesurer l'impact de la sous-traitance (B).

A. Production de médicaments en France

1. Approvisionnement en matières premières et pénuries de médicaments

En 2015, la région Asie devait être la première zone géographique productrice de substances actives pharmaceutiques. En France, plus de 35 % des **matières premières** utilisées dans la fabrication des médicaments proviennent de trois pays seulement : Inde, Chine et États-Unis⁶⁰. D'autres sources estiment même que toutes les matières premières de la pharmacopée – princeps et génériques – proviennent de l'Inde et de la Chine⁶¹. L'Académie nationale de pharmacie indique à ce sujet que : « *D'une fabrication quasi locale de l'ensemble des ingrédients rentrant dans la composition des médicaments (principes actifs, excipients) ainsi que des médicaments eux-mêmes, avec un petit nombre d'acteurs bien identifiés et connus des autorités de santé, nous sommes passés à une **dispersion planétaire et à une dissémination des chaînes de production** et de distribution.*⁶² »

Une chaîne d'approvisionnement sûre permet de garantir la qualité des médicaments et de lutter contre la **contrefaçon**. Ces problématiques renvoient au chantier de la **sérialisation et aux dispositifs anti-effraction**, la réglementation européenne entrera en vigueur en février 2019. Ce chantier relatif à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement implique tous les acteurs du médicament, depuis les laboratoires jusqu'aux dépositaires, grossistes, répartiteurs, pharmacies (ville et hôpital), et patients.

Une **base de données nationale** permettra de faciliter la traçabilité des médicaments : les codes-barres à deux dimensions figurant sur les boîtes de médicaments contiendront, en plus des informations habituelles (code identifiant de présentation, numéro de lot, date de péremption), un numéro de série spécifique à la boîte concernée, qui sera envoyé vers le système européen d'authentification des médicaments (*European Medicine Verification System* en anglais –EMVS). Le système européen transmettra ensuite en temps réel dans des bases de données nationales les numéros de série spécifiques à chaque pays. Au sein de ces répertoires nationaux, des interfaces de programmation permettront aux acteurs de la chaîne pharmaceutique de se connecter à la base de données *via* leurs logiciels habituels, pour vérifier l'authenticité des informations inscrites sur le produit. Cette nouvelle réglementation comprend donc des **impacts majeurs en termes de développement informatique** et de mise à jour des systèmes d'information des professionnels.

Quoi qu'il en soit, il est évident que la complexité des circuits de fabrication est susceptible d'affecter la traçabilité et la qualité des soins. Cette complexité peut aussi expliquer une partie

⁶⁰ PEPS Association, « *Soigner ou vendre ? Quel avenir pour la chaîne du médicament ?* », Le bord de l'Eau, 2017.

⁶¹ Alain VAGUET, « *L'espace politique des médicaments* », L'Espace politique, juillet 2015.

⁶² Académie nationale de pharmacie, « *Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique. Recommandations.* », juin 2011.

du problème des **ruptures de stock**. Chaque année, de plus en plus de médicaments manquent en officine, voire à l'hôpital. L'ANSM a ainsi relevé **le chiffre record de 530 médicaments** qu'elle considère comme « d'intérêt thérapeutique majeur », pour lesquels des tensions d'approvisionnement, voire des ruptures de stock, ont été constatées en 2017. Parmi les médicaments manquants, l'ANSM compte parmi eux 20 % d'antibiotiques et de vaccins⁶³. La revue *Prescrire* considère que « *cette défaillance des firmes n'est pas nouvelle, mais qu'elle s'aggrave* »⁶⁴. En effet, au début des années 2000, le nombre de médicaments en rupture de stock était 10 fois moins élevé⁶⁵. Il convient par ailleurs de noter que ce problème n'est pas uniquement français, puisque de nombreux pays sont concernés, comme le Royaume-Uni.

Quelles sont **les causes de ces ruptures de stock** ? L'ANSM met en cause des problèmes de qualité décelés, par exemple, lors de l'activité d'inspection, ou de quantité des matières premières pharmaceutiques, particulièrement dans le cas où elles sont **produites dans une seule usine au monde pour des raisons économiques**.

Un grand mouvement de nettoyage a été amorcé en Chine, et de nombreuses usines pharmaceutiques ont dû fermer, car elles ne respectaient pas la réglementation en matière de pollution. XI JINPING est arrivé au pouvoir en 2013 en voulant renforcer l'application des lois chinoises antipollution. Des **inspections** ont ainsi été déployées en 2017 dans 30 provinces industrielles, et 40 % d'entre elles ont conduit à des **fermetures** provisoires, ou à des sanctions diverses pouvant aller jusqu'à l'emprisonnement des responsables d'usine. Les principaux secteurs industriels concernés sont la production d'énergie, les produits manufacturés, et les matières premières, dont la production d'API « *active pharmaceutical ingredients* »⁶⁶.

Toutefois, les incidents ne s'arrêtent pas aux frontières de l'Hexagone. Par exemple, la presse signalait récemment des problèmes d'approvisionnement en France concernant des traitements contre l'hémophilie⁶⁷. La société LFB a, en effet, été confrontée à une vaste **coupure d'électricité** sur son site de production de biomédicaments, à Lille. La chaîne de production a été interrompue, rendant inutilisables des lots de médicaments dérivés de plasma. Produits à flux tendu, les médicaments ne seront pas disponibles avant janvier 2019. Ces traitements sont utilisés en majorité dans les hôpitaux, dans les services d'urgence, mais aussi de façon chronique pour plusieurs dizaines de patients hémophiles. Ainsi, **les stratégies commerciales** des grands laboratoires pharmaceutiques et la **production à flux tendu** jouent un rôle dans ces ruptures de stock.

Face à cette situation, en 2016, la loi de Santé publique a renforcé les obligations en prévoyant la mise en place par les firmes de « **plans de gestion de pénurie** », c'est-à-dire la constitution de stocks de médicaments destinés au marché national en fonction des parts de marché de chaque entreprise pharmaceutique. **Mais quid d'une politique de relocalisation active de la production de matières premières, en amont de l'industrie pharmaceutique en France ou en Europe ?**

⁶³ *Prescrire*, « La mission des firmes pharmaceutiques est d'abord de produire et mettre à disposition des médicaments utiles aux soins, en quantité et qualité requises », 20 juin 2018.

⁶⁴ *Ibid.*

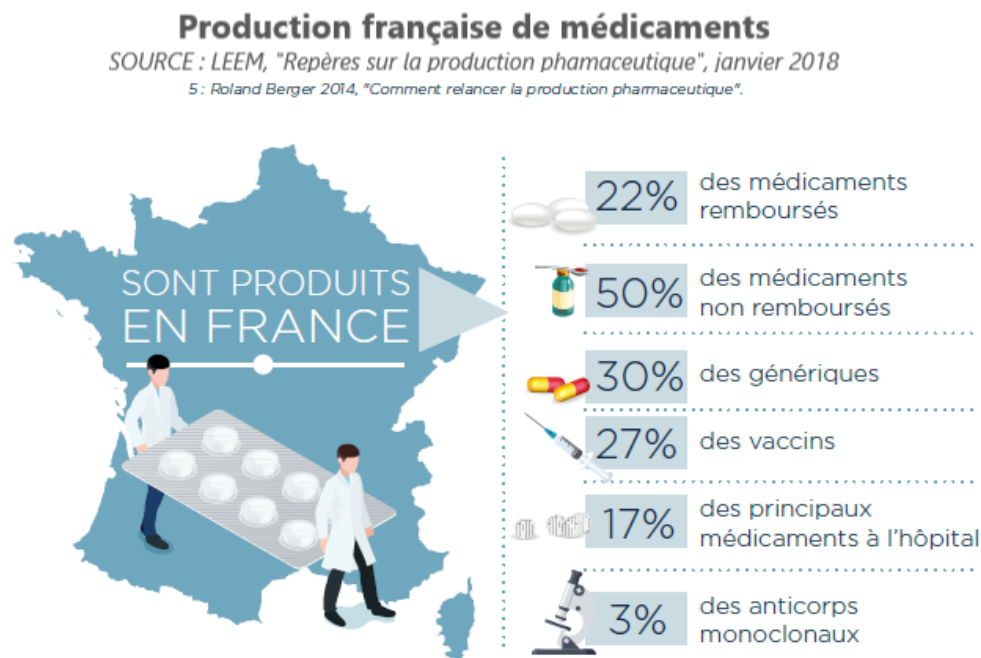
⁶⁵ Observatoire des multinationales, « Le véritable bilan annuel des grandes entreprises françaises », juin 2018.

⁶⁶ Rick MULLIN « *Drug chemicals makes brace as China cracks down on pollution* », *Chemicals and engineering news*, 12 février 2018.

⁶⁷ « Hémophilie : pénurie de médicaments après un incident », *Le Figaro*, 4 novembre 2018.

2. Unités de production pharmaceutique en France

L'industrie pharmaceutique compte 271 sites de production sur tout le territoire français⁶⁸. La France produit 50 % des médicaments non remboursés, 22 % des médicaments remboursés, et 30 % des génériques.



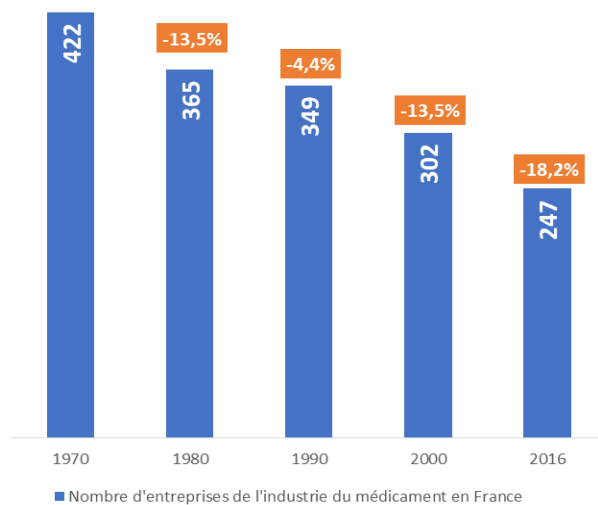
Comment l'outil industriel français, en matière de production pharmaceutique, a-t-il évolué ces dernières décennies ? D'après les données Statista⁶⁹, le nombre d'entreprises du médicament a diminué continuellement depuis les années 1970 (voir graphique), et la baisse tend à s'accélérer : 247 sites en 2016, contre 302 en 2000 (-18 %).

⁶⁸ LEEM, « Repères sur la production pharmaceutique », janvier 2018.

⁶⁹ <https://fr.statista.com/statistiques/501308/evolution-nombre-entreprises-pharmaceutiques-france/>

Evolution du nombre d'entreprises de l'industrie du médicament depuis 1970

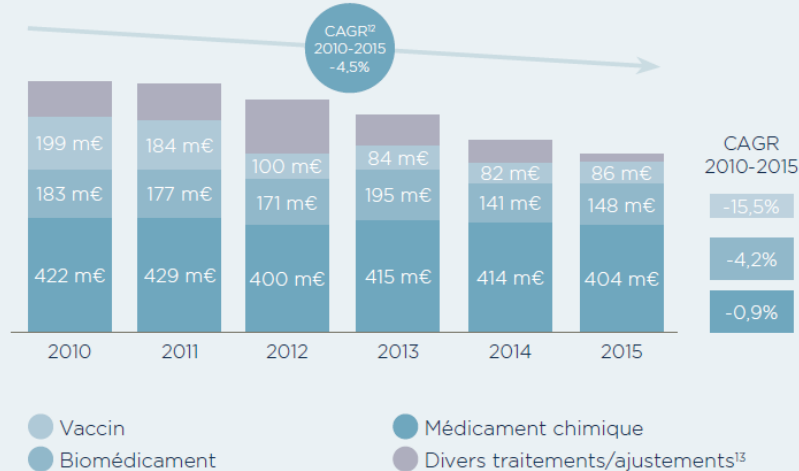
SOURCE : IDEFORCE 2018, Données Statista 2018



Au-delà du nombre d'entreprises, l'évolution des investissements réalisés sur l'outil industriel existant donne une indication de la volonté d'entretenir les sites de production, donc du niveau de confiance en l'avenir. Entre 2010 et 2015, quelle que soit la spécialité des sites, les investissements sont orientés à la baisse, à l'exception peut-être des médicaments chimiques qui sont à peu près stables (-0,9 %). Les sites de biomédicaments présentent en revanche des investissements en recul de plus de 4 %.

ÉVOLUTION DES INVESTISSEMENTS DES SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE, TOUS TYPES DE SITES 2010-2015, EN M€

SOURCE : LEEM, "Repères sur la production pharmaceutique", 2018



Si quantitativement le nombre d'entreprises se réduit, qu'en est-il des segments particulièrement porteurs comme celui des biotechnologies ? D'après le LEEM, la **bioproduction** se concentre sur **32 sites qui génèrent 8 500 emplois** (voir carte de France).

Les vaccins et les « protéines recombinantes » ⁷⁰ représentent la plus grande activité de bioproduction en France.

La bioproduction en France

SOURCE : LEEM, "Repères sur la production pharmaceutique", 2018



⁷⁰ Pour précision, les **protéines recombinantes**, ou « la recombinaison génétique consiste à introduire un gène étranger et à le faire exprimer chez un micro-organisme (bactéries, levure, champignons) dans des cellules d'insecte, de mammifère... ou dans un organisme (plantes, animaux transgéniques). L'expression du gène permet d'obtenir des molécules dites recombinantes, ou r-molécules, qui sont utilisées, dans le domaine de la santé, comme vaccins ou comme médicaments. Pour la préparation de vaccins, le gène recombiné provient de l'agent pathogène et code l'antigène responsable de l'immunisation protectrice. Pour les médicaments, on utilise des gènes d'origine humaine codant des protéines normalement synthétisées par l'organisme, de façon physiologique ou en réponse à des situations particulières ». Les principales utilisations de ces protéines recombinantes sont le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies infectieuses, ainsi que les déficits hormonaux ou enzymatiques. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/r-molécules-proteines-recombinantes/>

Il convient également de préciser que la bioproduction, « *upstream* », renvoie à une sorte de production amont (croissance des cellules, par exemple), alors que le « *downstream* » se situerait davantage à l'aval, après la production (purification, amélioration, par exemple).

Les sites français de bioproduction sont généralement **des petites structures qui travaillent principalement pour des tiers** (voir tableau) : il s'agit des « biotechs ».

Sites français de bioproduction par activité

SOURCE : LEEM "Repères sur la production pharmaceutique", 2018

	POUR LES TIERS	MIXTE	EN PROPRE
Protéines recombinantes (y compris anticorps)	Firalis Bio Elpida Accinov	Novasep PX Therapeutics Genbiotech	Sanofi Aramon LFB Alès Merck Sanofi Vitry Virbac Pierre Fabre Novartis
Vaccins	Bio Elpida Accinov	PX Therapeutics Novasep	Virbac Merial Sanofi Pasteur Neuville Sanofi Pasteur Marcy Sanofi Pasteur Val de Reuil
Extraction protéique	Accinov Novasep Sanofi Aramon	PX Therapeutics LFB les Ulis LFB Alès LFB Lille	Octapharma Sanofi Genzyme
Thérapies cellulaires	Bio Elpida Genbiotech CELLforCURE Clean Cells	EFS st Herblain EFS st Ismier	EFS Toulouse EFS Besaçon
Vecteurs viraux	ABL Europe Accinov Clean Cells	EFS st Herblain Sanofi Genzyme	BE vaccines
Thérapies géniques	Yposkesi Genbiotech CELLforCURE	EFS st Herblain	EFS Besaçon
Microbiote / Extraits bactériens	Bio Elpida Accinov	PX Therapeutics	Pierre Fabre Bicodex
ARN	Accinov Genbiotech		
Tissus biologiques	Genbiotech		

Plus de 500 emplois

100 à 500 emplois

50 à 99 emplois

Moins de 50 emplois

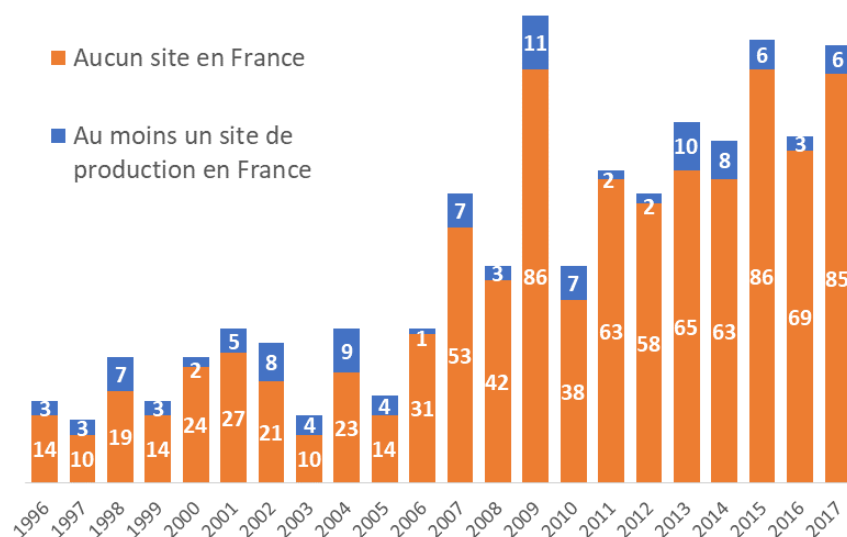
Downstream exclusivement

Texte en bleu : Production de lots commerciaux

En termes de perspectives, il peut être utile de se référer au nombre de produits pour lesquels un site français a été enregistré auprès de l'EMA pour avoir une idée des perspectives. Entre 1996 et 2017, ce nombre de médicaments a beaucoup varié entre 1 et 11 par an. En moyenne, sur cette période, 11 % des médicaments autorisés préoyaient un site de production en France, soit **en cumul 114 médicaments sur 1 029 autorisations au total entre 1996 et 2017**. Cette proportion devient même légèrement supérieure à 12 % (105 médicaments, avec un site de production français sur 853 médicaments innovants autorisés au total) si l'on se restreint aux médicaments innovants (médicaments princeps, vaccins, produits radio-pharmaceutiques), c'est-à-dire hors génériques et biosimilaires.

Nombre de nouveaux médicaments enregistrés auprès de l'EMA qui prévoient au moins un site de production en France

SOURCE : IDEFORCE 2018,
Données KPMG/LEEM, "Quelle place occupe la France dans la
production de nouveaux médicaments ?", octobre 2017

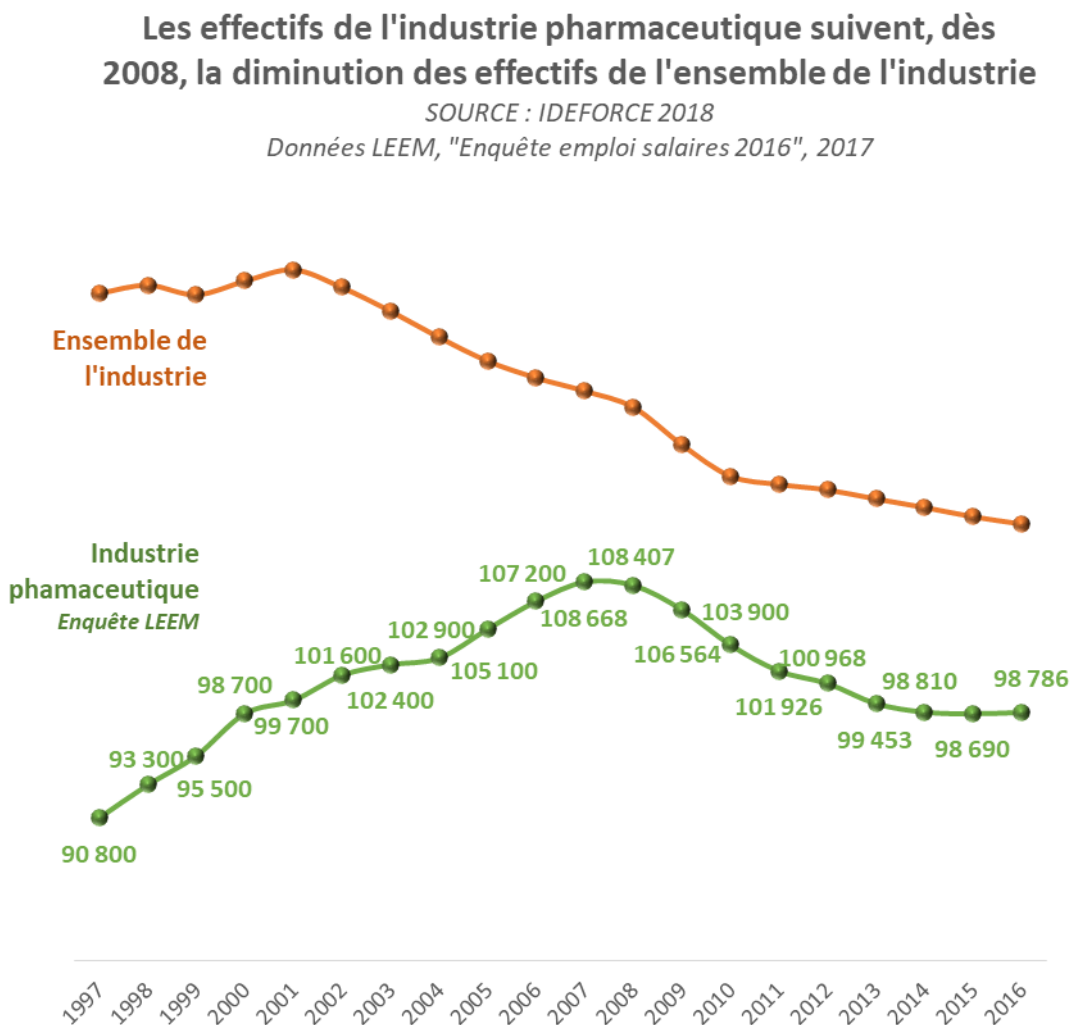


Au milieu des années 2000, une étude du GEMME, citée par le LEEM, indiquait que 95,% des médicaments génériques dispensés en France étaient fabriqués en Europe, et 55 % en France. Depuis, selon le LEEM, la situation semble avoir évolué défavorablement, car entre 2007 et 2016, seuls 7 nouveaux produits génériques sur un total de 158 prévoient un site de production situé en France : 4 sites de Teva/Galien à Sens, Cenexi, à Fontenay-sous-Bois, Mylan à Saint-Priest, et Lilly à Fegersheim.

B. Emploi et sous-traitance

1. Evolution de l'emploi déconnectée des performances économiques en France

Selon l'enquête du LEEM, les effectifs de l'industrie pharmaceutique s'établissent à 98 786 en 2016. Depuis 1997, deux périodes distinctes peuvent être isolées. Entre 1997 et 2007, les effectifs ont enregistré une progression de 20 % sur la période, avant de décliner à partir de 2008. A partir de cette année, la tendance à la baisse de l'effectif des entreprises du médicament suit la baisse de l'ensemble de l'industrie en crise depuis plusieurs années.

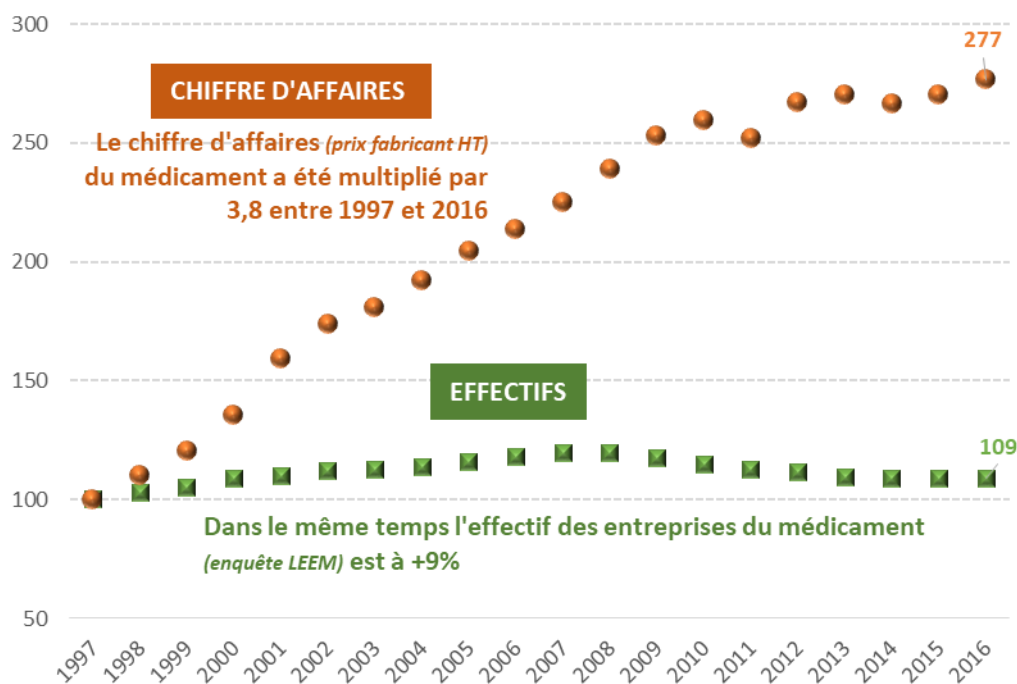


Pour autant, la situation économique de l'industrie pharmaceutique peut-elle être comparée à celle de l'industrie ? Depuis 1997, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique a été multiplié par 3,8 environ, tandis que le nombre de salariés n'a seulement progressé que de 9 %. En d'autres termes, les **gains de productivité** apparents, réalisés sur cette période, sont conséquents, et supposent le déploiement d'organisations du travail ultra-rationalisées (*lean management*), donc potentiellement **une pression au niveau des conditions de travail**.

**Une belle progression du chiffre d'affaires
des industries du médicament en 20 ans
qui ne s'est pas accompagnée d'une progression
de l'emploi dans les mêmes proportions**

(Indices base 100 = 1997)

Sources : IDEFORCE 2018,
Données LEEM



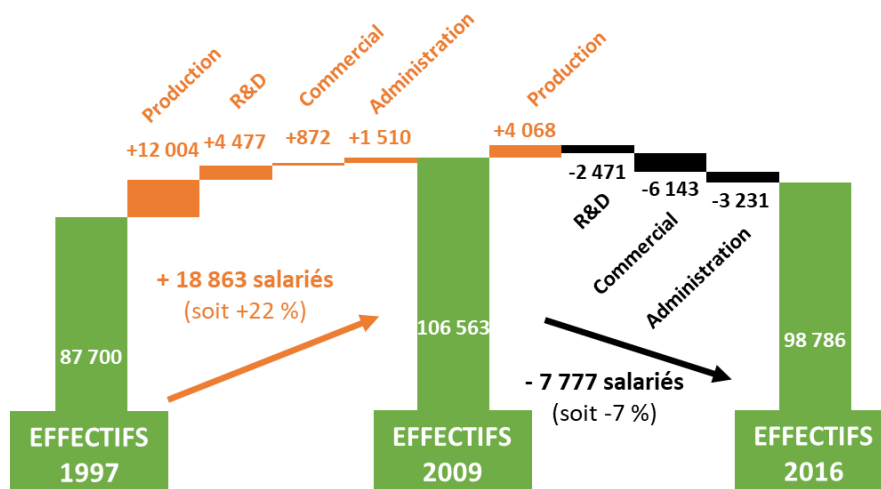
L'industrie pharmaceutique a connu des **restructurations** majeures depuis 1997, en dépit de résultats très largement positifs par rapport au reste de l'industrie. En 2017, 14 plans de sauvegarde de l'emploi (PSE) ont été annoncés en France, détruisant 1 136 postes. En 2016, 1 715 postes étaient concernés⁷¹. Il n'est pas rare que des groupes pharmaceutiques profitables mettent en œuvre de larges plans de restructuration en dépit de bons résultats financiers. En remontant à 2012, 33 réorganisations ont été annoncées en France, qui ont conduit à 27 PSE (et 28 PSE en 2011), et à 4 438 suppressions de postes (2 734 en 2011).

Sur quelles familles de métiers la baisse des effectifs enregistrée depuis 2008 est-elle à l'œuvre ? D'après le graphique suivant, **les effectifs de l'industrie pharmaceutique diminuent de 7 % entre 2009 et 2016**, ce qui représente près de **7 800 salariés de moins**. Les baisses ont concerné principalement les métiers commerciaux, administratifs, et la recherche-développement, tandis que les effectifs en production ont progressé.

⁷¹ <https://www.leem.org/emploi-et-localisation>

Evolution des effectifs des entreprises du médicament par famille

SOURCE : IDEFORCE 2018, Données LEEM, 2017 & ant.



Effectifs de l'industrie pharmaceutique par famille de métiers

(SOURCE : IDEFORCE 2018, données LEEM)

	2009	2010	2011	2012	2016	2016%	Var. 16/09
Production	40 068	36 714	39 904	39 703	44 136	45%	10,2%
R&D	15 878	14 549	12 918	13 329	13 407	14%	-15,6%
Commercialisation	30 690	28 122	26 904	25 991	24 547	25%	-20,0%
Administration	19 927	18 260	15 885	15 798	16 696	17%	-16,2%
Total	106 563	97 645	95 611	94 821	98 786	100%	-7,3%

2. Sous-traitance

Apparue en France à la fin des années 1990, la sous-traitance pharmaceutique, ou le façonnage, ne cesse de progresser. Gaëlle FLEITOUR de *L'Usine nouvelle*⁷² rappelle qu'en quinze ans les groupes pharmaceutiques ont cédé plus de 30 sites français à des sous-traitants, à des prix souvent symboliques, ce qui leur a évité une restructuration délétère pour leur image. Un contrat garantit les volumes sur les cinq premières années, charge aux façonniers de trouver d'autres clients ensuite. Ils sont une quarantaine environ à se partager le marché. Parmi eux, des pointures hexagonales, comme Fareva et Delpharm, plusieurs étrangers tels le Grec Famar ou l'Américain Catalent, et une multitude de PME disposant d'une seule usine.

Le SPIS est le syndicat des sociétés françaises et européennes dont l'activité principale est la production en sous-traitance de produits de santé, médicaments, compléments alimentaires, produits cosmétiques. Il regroupe 15 adhérents et représente **80 sites industriels** (sur 224 au

⁷² Gaëlle FLEITOUR, « Les façonniers au chevet de la pharmacie », *L'Usine nouvelle*, le 6 février 2014.

total pour l'industrie pharmaceutique), qui génèrent, en France, un chiffre d'affaires de **2 milliards d'euros, et emploient plus de 12 000 personnes**⁷³. Ces sites de sous-traitance produiraient 25 % des volumes.

Le LEEM parle plutôt de 12 000 emplois répartis sur 74 sites industriels appartenant à 36 entreprises. A ces activités de **pure production pour tiers**, il convient d'ajouter 38 entreprises qui disposent de 55 sites industriels, dont les capacités de production sont ouvertes aux tiers (**production mixte**)⁷⁴.

D'après le cabinet SECAFI, **le chiffre d'affaires de la sous-traitance pharmaceutique a été multiplié par 6 entre 1998 et 2016**, pour atteindre 2,1 milliards d'euros. Il compte 12 500 des 100 000 salariés de l'industrie pharmaceutique, en hausse de 64 % entre 2009 et 2017, le tout sur l'ensemble du territoire et, notamment, dans certains bassins historiques de la pharmacie (Centre, Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est).

« *C'est un processus classique de multinationales qui cherchent à **se concentrer sur leur métier principal**. La pharmacie en était restée jusqu'à présent relativement à l'écart, mais le développement des génériques a changé la donne* », explique Patrick BIECHELER, associé au cabinet Roland Berger, dans un article de *La Croix*⁷⁵. Aujourd'hui, les laboratoires préféreraient se recentrer sur la fabrication de médicaments dont ils ont encore l'exclusivité. Une molécule qui tombe dans le domaine public représente pour son fabricant un séisme financier, mais aussi industriel. « *L'usine concernée peut enregistrer une chute de ses volumes allant jusqu'à 80 % dans les douze à dix-huit mois suivant la perte du brevet. D'où le recours à des façonniers, qui permettent d'éviter les restructurations massives* », souligne Pascal LE GUYADER, du LEEM, cité dans l'article de *L'Usine nouvelle*⁷⁶.

Ainsi, Fareva a repris trois sites (GlaxoSmithKline à Hérouville-Saint-Clair en 2008, Omega à Marseille en 2009, Pfizer à Amboise en 2013) et Delpharm, cinq (Boehringer Ingelheim à Reims en 2008, Novartis à Huningue en 2011, Bayer à Gaillard en 2012, Pfizer à Lyon en 2013, Sanofi à Quetigny en 2014).

Pour les sous-traitants, la réussite dépend à la fois de leur capacité à travailler avec le maximum de laboratoires, afin de générer le plus de volume possible, mais aussi de leur pouvoir de négociation lors de la reprise des sites. Les laboratoires poursuivent l'externalisation de leur production, afin d'améliorer leur rentabilité et de se repositionner sur des créneaux porteurs. Mais la plupart des médicaments produits en France par les sous-traitants sont des médicaments anciens génériques. Structurellement, **la marge des façonniers souffre** en conséquence dans la mesure où les laboratoires leur confient par définition des productions matures, sur lesquelles les marges de manœuvre sur les prix sont plus réduites.

Sur cette base, les perspectives évoquées par SECAFI consistent en une croissance des ventes de 3 % entre 2017 et 2019. La concentration du secteur devrait se poursuivre, mais de façon plus marginale.

⁷³ http://www.spis.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=61

⁷⁴ LEEM, « *Repères sur la production pharmaceutique* », janvier 2018.

⁷⁵ Jean-Claude BOURBON, « Le façonnage, un nouveau modèle pharmaceutique », *La Croix*, 4 mai 2014.

⁷⁶ Gaëlle FLEITOUR, « Les façonniers au chevet de la pharmacie », *L'Usine nouvelle*, le 6 février 2014.

V. Dialogue social

Caractéristiques de la branche

La branche Pharmacie au sein de la FCE-CFDT recouvre environ 140 000 salariés, elle est répartie autour de 3 conventions collectives :

- 99 000 salariés pour la CCN de l'Industrie pharmaceutique (IDCC 176)
- 29 000 salariés pour la CCN de la Fabrication et du Commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire (IDCC 1555)
- 11 000 salariés pour la CCN de la Répartition pharmaceutique (IDCC 1621)

La représentativité syndicale

La CFDT est la première organisation syndicale au sein des trois branches.

Industrie pharmaceutique :

- CFDT : 26,26 %
- CFE CGC : 19,78 %
- CFTC 15,38 %
- CGT : 15,19 %
- FO : 12,94 %
- UNSA : 10,46 %

Fabrication et Commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire :

- CFDT : 41,95 %
- CFE CGC : 14,97 %
- CFTC : 11,11 %
- CGT : 23,44 %
- FO : 8,54 %

Répartition pharmaceutique :

- CFDT : 36,38 %
- CFE CGC : 7,73 %
- CGT : 25,22 %
- FO : 30.24 %

Les structures patronales

- **Industrie pharmaceutique :**

Le **LEEM** (les entreprises du médicament)

- **Fabrication et Commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire :**

L'UNION est composée de 5 organisations professionnelles patronales, dont 4 sont signataires de la convention collective nationale.

- **Répartition pharmaceutique :**

La **Chambre syndicale de la Répartition pharmaceutique** (CSRP)

Les instances du dialogue social

Il y a plusieurs instances :

- Les commissions paritaires permanentes de négociation et d'interprétation (CPPNI), qui négocient les accords de branche. Ces accords font, dans la quasi-totalité des cas, l'objet d'une demande d'extension au ministère. Ce qui les rend obligatoires pour toutes les entreprises.
- Les commissions paritaires nationales emploi (CPNE). Elles font des études sur les besoins en formation ou l'emploi, suivent les plans sociaux, etc. La commission paritaire nationale emploi des industries de santé (CPNEIS) est commune aux deux CCN de l'Industrie de santé (IDCC 176 et IDCC 1555).
- Le comité paritaire de gestion de prévoyance/frais de santé

Ce sont les instances principales auxquelles se rajoutent d'autres instances où les organisations syndicales siègent :

- Les jurys d'examen des CQP (certificats de qualification professionnelle) qui les valident.
- Des groupes de travail ponctuels selon l'actualité.
- Les instances mises en place pour le dialogue social territorial.

Le dialogue social au sein des branches

L'Industrie pharmaceutique est une branche très active qui se caractérise par un dialogue social dynamique. De nombreux accords ont été signés par les partenaires sociaux.

La Fabrication et Commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire a initié une démarche active pour construire un dialogue social au niveau de la branche. Le changement s'est opéré depuis ces dernières années. Celui-ci se traduit par des négociations relatives aux sujets d'importance, l'accord sur la nouvelle classification en est un exemple.

La Répartition pharmaceutique regroupant autour de la table les entreprises, principaux acteurs du secteur mais concurrents directs, peine à avoir un dialogue social ambitieux au niveau de la branche.

- **Salaires**

Les discussions sur les salaires minima de la branche sont primordiales, mais parfois difficiles. Ce constat est valable pour les trois CCN. Les négociations peuvent être très tendues certaines années, et les partenaires sociaux se quittent sans aboutir à un accord.

- **Prévoyance /frais de santé**

Les trois branches ont chacune des accords sur la prévoyance et les frais de santé. Le régime de branche est géré de manière paritaire. Le comité de gestion se réunit très régulièrement à une fréquence quasi-mensuelle.

Accords collectifs et signataires au sein des trois branches (2011-2018)

	Industrie pharmaceutique		Fabrication et Commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire		Répartition pharmaceutique	
Thème de l'accord	Date de signature	Signataires	Date de signature	Signataires	Date de signature	Signataires
Salaires minima	23/11/2017	CFDT, CFE-CGC, CFTC	13/12/2017	CFDT, CFTC, FO	11/07/2017	CFDT, CFTC, CFE-CGC
	16/03/2017	CFDT, CFE-CGC, CFTC	18/01/2017	CFDT, CFTC	23/06/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC
	22/10/2015	CFDT, CFE-CGC, CFTC	14/01/2016	CFDT, CFTC	25/06/2014	CFDT, CFTC, CFE-CGC
	8/01/2014	CFDT, CFE-CGC, CFTC	26/02/2014	CFDT, CFTC	31/08/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
	9/01/2013	CFDT, CFE-CGC, CFTC	07/02/2013	FO, CFTC	5/03/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
	9/02/2011	CFDT, CFE-CGC	11/01/2012	CFDT, CFTC	01/03/2011	CFDT, CFTC
Temps de travail Travail de nuit Temps partiel	15/03/2018	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA	15/03/2018		17/07/2014	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
	23/11/2017	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	19/10/2016	CFDT		
	17/11/2016	CFE-CGC, CFTC, UNSA	14/01/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
			24/11/2015	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
	15/02/2018	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO	14/12/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC, CGT	20/11/2018	

Régime prévoyance Frais de santé	23/11/2017	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	16/06/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT	31/05/2018	CFDT, CFE- CGC, FO, CGT
	6/07/2017	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	01/10/2015	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT	12/01/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT
	17/11/2016	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	09/01/2014	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO	05/03/2014	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
	19/11/2015	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	27/06/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO	12/09/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT
	9/07/2015	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	26/09/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT		
	8/12/2014	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	11/02/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
	9/04/2014	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT				
	20/11/2013	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO				
	25/09/2013	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO				
	21/11/2012	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO				
	12/01/2012	CFDT, CFE- CGC, UNSA, FO				
	16/11/2011	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA				
Egalité professionnelle entre les femmes et les hommes	6/07/2017	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO	02/04/2015	CFDT, CFTC	11/07/2017	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
	24/03/2011	CFDT, CFTC, FO	14/12/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		
CPPNI Dialogue social	16/03/2017	CFDT, CFE- CGC, CFTC, UNSA, FO	04/03/2015	CFDT, CFE- CGC	20/11/2018	

Droit syndical	7/07/2016	CFDT, CFTC	09/03/2012	CFDT, CFE-CGC	28/02/2018	CFDT, CFE-CGC, FO
	9/04/2014	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	11/02/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC	15/12/2017	CFDT, CFE-CGC, FO
	18/05/2011	CFDT, CFE-CGC, UNSA, FO				
Formation professionnelle GPEC CQP OPCA Observatoire des métiers	16/03/2017	CFDT, CFTC, FO	13/12/2017	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT	24/11/2011	CFTC, CFE-CGC, FO
	14/12/2017	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO	11/05/2017	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
	16/03/2017	CFDT, CFTC, FO	19/10/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
	16/06/2016	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO	15/06/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT		
	19/11/2014	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	02/04/2015	CFDT		
	22/10/2014	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT	18/09/2013	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		
	20/11/2013	CFE-CGC, CFTC, FO	19/06/2013	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		
	5/07/2013	CFDT, CFE-CGC, CFTC	05/12/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT		
	21/11/2012	CFE-CGC, CFTC, FO	27/06/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		
	26/09/2012	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA	26/06/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		
	16/11/2011	CFDT, CFE-CGC, CFTC, FO	04/07/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT		
Contrat de génération des Employ seniors	20/10/2016	CFDT, CFE-CGC, UNSA	19/10/2016	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
	5/07/2013	CFDT, CFE-CGC, CFTC	13/11/2013	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		
Emploi des jeunes	16/11/2011	CFE-CGC				

Handicap	21/05/2014	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO, CGT				
Santé /sécurité au travail Pénibilité RPS	6/07/2011	CFDT, CFE-CGC, CFTC, FO	15/02/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC	24/11/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
			16/11/2011	CFDT, CFTC, CFE-CGC	16/01/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO
Eléments de rémunération	15/02/2018	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO	14/03/2018	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO, CGT		
	12/01/2017	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO				
	21/06/2016	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA				
	15/01/2015	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA, FO				
	08/01/2014	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA				
	6/02/2013	CFDT, CFE-CGC, CFTC				
	01/02/2012	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA				
	09/02/2011	CFDT, CFE-CGC, CFTC, UNSA				
Classifications			17/01/2018	CFDT, CFE-CGC		
Convention Collective			17/01/2018	CFDT, CFTC, CFE-CGC		
			12/09/2012	CFDT, CFTC, CFE-CGC, FO		

Plus d'une centaine d'accords et d'avenants ont été négociés et signés entre 2011 et 2018, la **branche Pharmacie est la branche la plus active de la FCE-CFDT.**

Les revendications CFDT

Nous revendiquons, entre autres :

- Une réévaluation annuelle des grilles de salaires minima de branche au moins égale à l'inflation.
- Des classifications en cohérence avec la réalité : c'est maintenant devenu le cas au niveau de la Fabrication et Commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire.
On regrette l'abandon de cette négociation au sein de l'industrie pharmaceutique.
- Une protection sociale de branche garantissant de haut niveau de couverture en maintenant le haut degré de solidarité, notamment la solidarité intergénérationnelle.
- L'égalité de traitement quelle que soit la catégorie sociale et professionnelle : indemnités de licenciement, jours de congé d'ancienneté, couverture maladie, etc.

Le dialogue social au plan international et européen

Des rencontres régulières ont lieu au niveau européen sous l'égide d'IndustriAll Europe.

La FCE-CFDT participe aux travaux du Comité et aux groupes de travail du Comité de dialogue social sectoriel européen Chimie. Il regroupe différents secteurs : la Pharmacie, la Chimie, la Plasturgie, le Caoutchouc.

La FCE-CFDT est proactive et a participé au dernier réseau syndical mondial de l'industrie pharmaceutique, organisé par IndustriAll Global Union en avril 2017, à Tokyo. La FCE-CFDT a, par ailleurs, activement participé à la création d'un réseau syndical international pour le groupe Sanofi.

Le dialogue social territorial

Le dialogue social territorial associe la Région, la DIRECCTE, l'OPCA, les branches patronales locales et les organisations syndicales.

Il est souvent axé sur les problématiques emploi/formation, avec des ADEC (accords pour le développement des compétences).

Un contrat d'objectif emploi/formation de l'industrie de santé se met en place dans la Région Auvergne-Rhône-Alpes. La FCE-CFDT est présente et participe aux travaux.

Les pouvoirs publics travaillent uniquement en amont avec les chambres patronales. Cela dit, il est important que les organisations syndicales et, en particulier la CFDT, soient présentes dans les comités de suivi pour contrôler et évaluer l'utilisation des financements publics.

Se met également en place le comité de pilotage développement de l'emploi et des compétences en Nouvelle-Aquitaine, filière Chimie-Plasturgie, Industrie pharmaceutique, l'Union. La CFDT y est également présente et participe aussi aux travaux du comité.

Comité stratégique de filière Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS)

La FCE-CFDT est partie prenante du CSF-ITS, et participe régulièrement aux rencontres entre des industriels et des représentants des différents ministères. Bien qu'elle ne soit pas sollicitée pour faire partie des groupes de travail, sa présence au comité de pilotage du CSF-ITS est importante. Cela lui permet de servir de relai pour alimenter la réflexion du Conseil national de l'industrie. La FCE-CFDT a déjà apposé sa signature à deux reprises sur les contrats de filière Industries et Technologiques de Santé.

Quelles perspectives pour le dialogue social du secteur ?

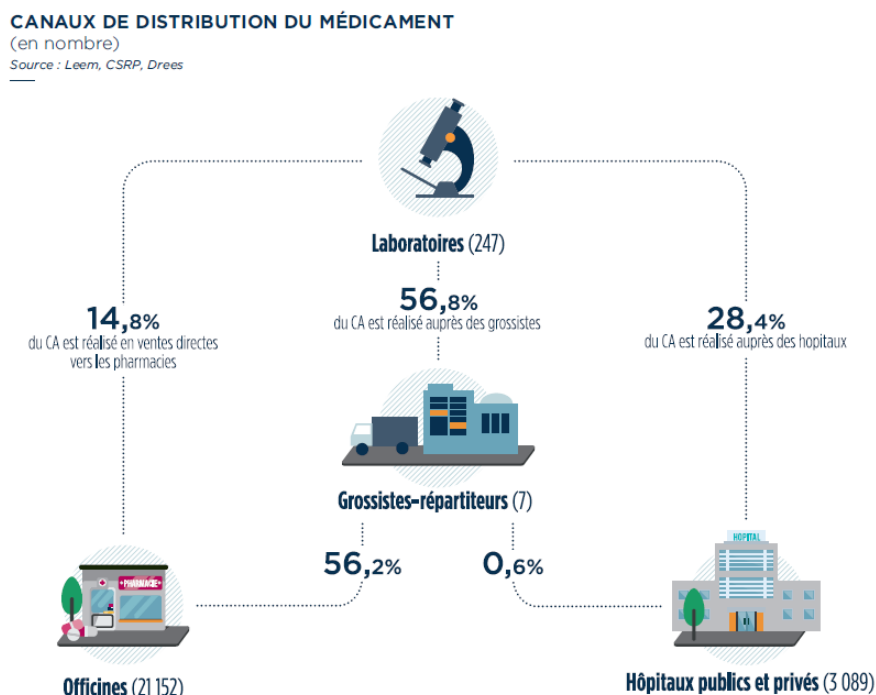
L'objectif de réduction des branches conduit inévitablement au rapprochement des branches. Les trois CCN de la branche Pharmacie ne sont pas concernées pour le moment. Néanmoins, pour la FCE-CFDT, si la fusion s'impose, cela ne pourra se faire sans une étude préalable des dispositions de chaque CCN. Tout rapprochement doit passer par les négociations, et non par l'absorption d'une branche par une autre.

La dernière réforme du code de Travail déplace la plupart des négociations au sein des entreprises. La FCE-CFDT insiste sur le rôle primordial de la branche pour réguler et maintenir un socle commun à toutes les entreprises du même secteur. La FCE-CFDT reste vigilante et veille à ce que la branche joue pleinement son rôle en négociant des accords protecteurs pour tous les salariés du secteur.

Le sujet d'actualité sur la pénurie du médicament va très certainement impacter le secteur. La mondialisation et la délocalisation à outrance viennent au niveau européen et français de montrer leurs limites. Des ruptures régulières de matières premières souvent produites en Asie (liées à une augmentation importante et régulière des consommateurs des pays émergents) ont entraîné des arrêts d'approvisionnement de médicaments à intérêt biologique majeur (antibiotiques, anticancéreux...). Cela va très certainement modifier le paysage industriel pharmaceutique, allons-nous, alors assister à la ré-industrialisation de cette industrie ? L'offre de formation sera-t-elle en adéquation avec ces potentiels nouveaux besoins ? Le savoir-faire est encore présent en France et en Europe. Quels moyens et quelle politique doivent être mis en place pour y parvenir ? La problématique de la répartition pharmaceutique face au modèle économique non adapté à la concurrence de la vente directe reste un sujet de préoccupation pour la FCE-CFDT, parce qu'au bout du compte il y a des salariés. Il est donc essentiel que tous les acteurs travaillent ensemble dans l'intérêt des salariés et des entreprises du secteur. Pour la FCE-CFDT, un dialogue social de qualité contribue à la performance économique et sociale du secteur, et donc des entreprises.

C. Enjeux de la répartition pharmaceutique

La répartition pharmaceutique occupe une position stratégique au cœur du circuit de la distribution du médicament puisqu'elle est **l'interface incontournable entre les laboratoires et les officines**. Elle achète aux laboratoires fabricants, gère et stocke dans ses établissements répartis sur l'ensemble du territoire national (198 sites en Métropole et DOM), livre et met à disposition des officines plus de 30 000 références de médicaments dans les plus brefs délais, et à moindre coût, et ce en respectant des obligations de service public⁷⁷.



Aujourd'hui, il existe 7 acteurs majeurs de la répartition pharmaceutique : OCP Répartition, CERP Rouen, Alliance Healthcare, CERP Rhin-Rhône-Méditerranée, Phoenix Pharma, CERP Bretagne Atlantique, et Sogiphar qui assurent la mise à disposition de 97,7 % des références auprès des officines.

De manière générale, d'après la Chambre syndicale de la Répartition pharmaceutique (CSRP), le secteur de la répartition est clairement menacé :

« La répartition pharmaceutique subit aujourd'hui une dégradation sans précédent de son économie. Aux mesures brutales de régulation de ces dernières années, telles que les baisses de marge décidées en 2008 et 2012, se conjugue une diminution significative de son volume d'activité.

L'encadrement de la rémunération des répartiteurs comprend depuis 2008 un dispositif de plafonnement qui, compte tenu de l'évolution du marché, génère mécaniquement une dégressivité et réduit progressivement le taux de marge. Ce phénomène est accentué par la dynamique actuelle du marché du médicament, qui ne progresse plus depuis 2012.

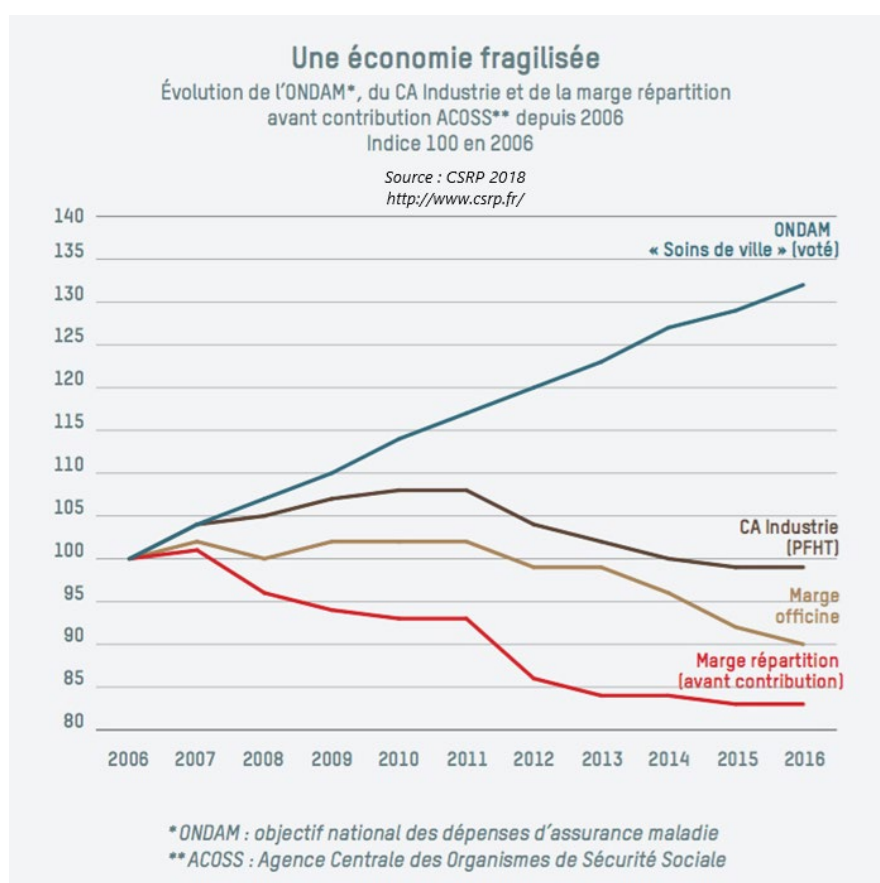
⁷⁷ <http://www.csrp.fr/>

Au-delà du mode de calcul de ses ressources, la répartition a dû s'accommoder depuis une dizaine d'années de l'érosion continue des volumes qu'elle distribue. Un nombre de plus en plus élevé de boîtes de médicaments lui échappent au profit de canaux de distribution déchargés de toute contrainte, puisqu'ils n'ont aucune mission de service public. Pourtant, qu'elle soit distribuée par un répartiteur ou par un autre circuit, une boîte de médicaments bénéficie d'un prix public de vente qui intègre la même marge de distribution en gros.

La poursuite de cette tendance menace l'économie de la répartition et, par conséquent, sa capacité à produire un service de qualité à un coût aussi faible qu'aujourd'hui (2,7 % du prix public).

En effet, compte tenu de la structure de ses coûts (réseau à entretenir, niveau de stock à maintenir, frais de personnel, investissements liés à la qualité pharmaceutique, mise en œuvre de la traçabilité), la performance économique de la répartition au service de la collectivité est largement dépendante des volumes qu'elle traite : plus elle distribue de boîtes, et plus le coût du service qu'elle produit sera faible.

À terme, le développement d'autres circuits de distribution dans des conditions de concurrence inévitables constitue une lourde menace pour le modèle économique de la répartition. »



Conclusion : réconcilier les groupes pharmaceutiques avec leur environnement interne et externe ?

En introduction, nous avons posé le fil conducteur de cette étude autour des motifs qui sous-tendent la mauvaise image des groupes pharmaceutiques auprès du grand public. Nous avons effectivement vu que la situation économique du secteur pharmaceutique, bien que l'âge d'or soit révolu, demeure globalement bien orientée, d'autant plus que les perspectives du marché du médicament, avec la demande des pays émergents, et le vieillissement de la population, promettent de bonnes perspectives pour l'avenir. Néanmoins, la question de la fin des brevets et des génériques offre des conditions moins favorables aux fabricants de médicaments. Cette situation tend à être contrebalancée par des traitements plus ou moins novateurs proposés à des prix très élevés, en tout cas parfois trop élevés en regard du bénéfice apporté selon l'assurance-maladie.

Une réflexion globale sur les prix doit être menée. D'une part, le prix des nouveaux médicaments exclut de fait les pays les moins avancés. Il est aussi susceptible d'induire une sélection des malades dans les pays de l'OCDE. En effet, il convient de rappeler que la branche Maladie de la Sécurité sociale demeure déficitaire en dépit des économies réalisées. Précisons que les dépenses de l'assurance-maladie n'ont pas baissé, puisque la contraction observée sur les médicaments de ville a largement été compensée par la hausse du segment hôpital. A cet égard, une plus grande transparence peut être demandée sur les prix négociés entre les Etats et les groupes pharmaceutiques.

D'autre part, tandis que le prix des nouveaux médicaments s'envole, celui des « anciens », dont la molécule brevetée devient génériquable, est de plus en plus contraint. Ces médicaments se trouvent confiés à des **sous-traitants qui peinent à dégager une marge**, contrairement aux grands groupes pharmaceutiques qui conservent les segments les plus profitables.

La **financiarisation des groupes pharmaceutiques** induit des exigences de rentabilité et de rentabilité qui se sont traduites par des choix. Le niveau des investissements tend à baisser depuis plusieurs années. Les restructurations ont entraîné une diminution du nombre de sites de production en France : entre 2000 et 2016, le nombre d'entreprises du médicament est passé de 302 à 247 soit -18 % (presque 1 sur 5).

De plus, depuis 1997, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique a été multiplié par 3,8 environ, tandis que le nombre de salariés n'a seulement progressé que de 9 %. Cette hausse de la productivité s'est traduite par des organisations du travail plus optimisées et des conditions de travail plus difficiles. **Dans quelle mesure ces gains de productivité ont-ils été redistribués aux salariés sous forme de salaire ?**

Un manque de transparence sur la recherche-développement peut également être déploré : qui finance quoi et à quel niveau ? En tout cas, au regard des effectifs en R&D du secteur, les grands groupes semblent externaliser la recherche, pourtant au cœur de leur activité. **Un point transparent sur l'utilisation du crédit d'impôt recherche peut aussi être encouragé au sein des différentes entreprises bénéficiaires** (information à communiquer au CSE), au vu des sommes allouées.

La recherche fondamentale reste assurée pour l'essentiel par des structures publiques, tandis que les start-ups sont investies dans les autres phases, et ne sont rachetées par les grands groupes pharmaceutiques que si elles trouvent quelque chose. Le risque se trouve principalement assumé par les start-ups et non par les grandes entreprises qui leur apportent des financements. Les grands groupes pharmaceutiques seraient ainsi davantage impliqués dans le développement commercial des innovations que dans la recherche proprement dite.

Quoi qu'il en soit, plusieurs ONG ont dénoncé l'orientation des recherches pharmaceutiques sur des maladies rentables, et non sur les besoins réels des populations. De ce point de vue, **l'initiative de l'OMS**, sous l'impulsion de ces ONG, ne peut être qu'encouragée : une **convention internationale pour sécuriser les fonds pour la recherche de nouveaux médicaments** en vue de la **substitution de la notion de « bien commun » aux brevets**.

En outre, la question du parcours du médicament de la sortie du laboratoire jusqu'à son autorisation de mise sur le marché est celle de l'équilibre entre les autorités sanitaires et les groupes pharmaceutiques. **La responsabilité des essais cliniques, qui servent ensuite de base à l'AMM et à la tarification, doit-elle être laissée aux seules entreprises du médicament ?** Quel rôle les autorités sanitaires pourraient-elles jouer, et avec quels moyens supplémentaires ?

L'Etat peut aussi être interpellé sur l'avenir de l'assurance-maladie si le prix des nouveaux traitements poursuit ses hausses. Autre sujet d'importance sur lequel l'Etat peut agir : les ruptures de stock ont montré les limites de l'optimisation de chaînes d'approvisionnement, notamment lorsqu'une seule usine produit pour le monde entier une matière première pharmaceutique. Il suffit que celle-ci rencontre un problème et toute la chaîne est à l'arrêt. A cet égard, une réflexion sur **l'autosuffisance pharmaceutique, au niveau européen ou national, doit être menée pour servir de base à une réindustrialisation des territoires**, manière la plus efficace de sécuriser les approvisionnements.

Ainsi, au-delà des médicaments novateurs, les patients sont en droit d'être soignés avec leurs traitements « de tous les jours ». Cette problématique renvoie d'ailleurs à celle des déserts médicaux, et aux enjeux de la répartition pharmaceutique, afin que personne ne soit exclu de l'accès aux médicaments.

Finalement, il ressort de tout cela **un impératif de transparence** croissant des groupes pharmaceutiques vis-vis de leur environnement. C'était justement l'une des visées de la loi Sapin 2 : la France s'est dotée pour la première fois d'un **registre du lobbying unique** et cohérent, couvrant aussi bien les parlementaires que le pouvoir exécutif. Entreprises, associations professionnelles, cabinets de consultants, associations et autres « porteurs d'intérêts » avaient jusqu'au 30 avril 2018 pour déclarer leurs dépenses et leurs activités de lobbying au second semestre 2017. Ces éléments sont disponibles en ligne sur le site de la Haute Autorité pour la transparence de la vie publique. La **base de données publique Transparence-Santé**⁷⁸ rend accessible l'ensemble des informations déclarées par les entreprises sur les liens d'intérêt qu'elles entretiennent avec les acteurs du secteur de la santé. Pilotée par le ministère des Solidarités et de la Santé, cette initiative de transparence vise à

⁷⁸<https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main;jsessionid=D6FE19B804622023B615E9D51890EBB2?execution=e1s1>

préserver la nécessaire relation de confiance entre les citoyens, les usagers et les multiples acteurs du système de santé.

En conclusion, les groupes pharmaceutiques pâtiennent d'une image écornée auprès du grand public du fait des ruptures de stock, des multiples scandales qui se sont succédé, et des profits élevés accumulés. Certains griefs sont communs à toutes les grandes entreprises mais, quoi qu'il en soit, le médicament ne peut pas être traité comme n'importe quelle marchandise. Un meilleur équilibre reste à trouver entre les entreprises et leurs parties prenantes internes (actionnaires/salariés) et externes (société civile, Etat, organisations internationales). **La transparence pour restaurer la confiance.** Un dialogue social élargi à l'ensemble des parties pourrait contribuer à restaurer la confiance, à condition que l'initiative ne soit pas laissée aux seules entreprises.

Références

- Claire ALET, « Lobbying : les labos pharmaceutiques ne lâchent rien », *Alternatives économiques*, 8 janvier 2018
- Claire ALET et Rozenn LE SAINT, « Quand les labos soufflent à l'oreille des pouvoirs publics », *Alternatives économiques* n°375, 11 janvier 2018
- Paul BENKIMOUN, « Recherche clinique et financement privé : les liaisons dangereuses », *Les Tribunes de la santé* n°28, Presses de Sciences Po, 2010
- Mathieu BENSADOUN, « Labos pharmaceutiques, champions de l'opacité », *Alternatives économiques*, 11 janvier 2018
- Éric CHEYNIS, « Politique du médicament en Europe. La difficile constitution d'une prise de parole face à l'industrie », *Savoir Agir* n°16, 2001
- CONTRIBUTION DE LA SOCIÉTÉ CIVILE AU DÉBAT PUBLIC EN FRANCE (*Prescrire*, Médecins du monde, UNEM, Aides, Médecins sans Frontières, UFC-Que Choisir, la Ligue contre le cancer, France Assos Santé), « Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix », 20 juin 2018
- Pierre FOURNIER et Cédric LOMBA, « Economie de la connaissance et bas statuts d'emplois. Pas de contre-indication dans le secteur du médicament », *Savoir Agir* n°16, 2001
- Jérôme GREFFION, « Contrôler la promotion des médicaments auprès des médecins. Les pouvoirs publics face à l'industrie pharmaceutique », *Savoir Agir* n°16, 2001
- Boris HAURAY, « L'évaluation des médicaments, un enjeu politique », *Savoir Agir* n°16, 2001
- Rozenn LE SAINT, « L'hôpital, objet de convoitises des labos », *Alternatives économiques*, 9 janvier 2018
- Cédric LOMBA et Hélène MICHEL, « Le médicament : produit éthique, marchandise rentable », *Savoir Agir* n°16, 2001
- Matthieu MONTALBAN, « La financiarisation des Big Pharma. De l'insoutenable modèle blockbuster à son dépassement ? », *Savoir/Agir* n°16, 2001
- Séverin MULLER, « L'industrie pharmaceutique et l'Etat. Comment garantir la santé sans nuire au commerce ? », *Savoir/Agir* n°16, 2001
- Observatoire des multinationales/BASIC, « Le véritable bilan annuel des grandes entreprises françaises », juin 2018
- PEPS Association, « Soigner ou vendre ? Quel avenir pour la chaîne du médicament ? », Le bord de l'eau, 2017
- Quentin RAVELLI, « La stratégie de la bactérie : une enquête au cœur de l'industrie pharmaceutique », Seuil, 2015
- Michèle RIVASI, Marie-Odile BERTELLA-GEFFROY et Serge RADER, « Le Racket des laboratoires pharmaceutiques et comment s'en sortir », Les Petits Matins, 2015
- Alain VAGUET, « L'espace politique des médicaments », *L'Espace Politique*, juillet 2015

L'institut Idéforce, en lien avec la FCE-CFDT, réalise l'analyse sectorielle de la branche Pharmacie afin d'offrir aux militants de la fédération l'expertise nécessaire à leurs revendications.

Elle propose : une photographie économique et industrielle de la branche ; une mise en perspective de la filière et des principaux enjeux pour l'avenir, et enfin, un état des lieux du dialogue social et des principales revendications portées par la FCE-CFDT.



FORMATION



EXPERTISES / ETUDES



ACCOMPAGNEMENT

ANALYSE SECTORIELLE PHARMACIE

2018



47/49, av. Simon Bolivar
75950 Paris Cedex 19
• Tél. : 01 56 41 53 53
• Fax : 01 56 41 53 54