



HAL
open science

Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?

Margaret Kyle, Anne Perrot

► **To cite this version:**

Margaret Kyle, Anne Perrot. Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?. Notes du conseil d'analyse économique, 2021, 62. hal-03150073

HAL Id: hal-03150073

<https://hal-mines-paristech.archives-ouvertes.fr/hal-03150073>

Submitted on 5 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Innovation pharmaceutique : comment combler le retard français ?

Les notes du conseil d'analyse économique, n° 62, Janvier 2021

L'industrie pharmaceutique a fait face ces dernières années à des changements majeurs, notamment le passage de la chimie aux biotechnologies et à la génomique, rendant le processus d'innovation plus complexe et plus coûteux. Dans le même temps, l'organisation de l'innovation pharmaceutique et son financement ont aussi évolué, faisant émerger aux côtés des grandes entreprises établies, des *start-ups* et des petites entreprises et faisant essentiellement reposer l'innovation sur la recherche académique et les *spin-offs* universitaires. Dans ce nouveau paysage, la France accuse un retard important, notamment du fait de l'insuffisance des financements publics alloués à la recherche et à l'écosystème d'innovations. Nous recommandons une augmentation des fonds publics alloués à la recherche fondamentale et la poursuite des efforts visant à renforcer les collaborations entre les universités et les jeunes entreprises. Nous recommandons également de réserver les financements publics aux essais cliniques avec des normes élevées de preuve scientifique.

Des améliorations pour combler le retard français sont aussi à chercher dans la politique de recherche et la gouvernance du processus d'innovation. En premier lieu, si le brevet constitue un élément essentiel de l'écosystème de l'innovation, sa rigidité n'est pas toujours adaptée. Nous recommandons au niveau européen de permettre l'élaboration de contrats dont la durée de l'exclusivité commerciale varie en fonction du degré d'innovation du médicament. De plus, pour certaines pathologies jugées prioritaires, une coordination supranationale serait souhaitable pour lancer des concours d'innovations pharma-

ceutiques, assortie d'un engagement crédible *ex ante* à en financer le montant. En second lieu, le prix est également un élément de régulation à repenser dans le cas de la France. Nous recommandons de rendre ses règles de fixation plus cohérentes et de le faire évoluer au cours du temps sur la base des données en vie réelle. Nous encourageons aussi l'expérimentation de contrats de rémunération à la performance et d'autres nouveaux modes de fixation des prix. Un même travail de cohérence et de simplification serait souhaitable pour la procédure d'autorisation du médicament et nous plaçons pour la mise en place d'un interlocuteur unique pour les porteurs d'innovation afin d'améliorer la cohérence et de fluidifier les exigences des différentes institutions impliquées dans le développement d'un nouveau médicament.

L'exploitation des données est un enjeu de santé publique majeure et la France dispose d'atouts considérables grâce à un patrimoine de données de grande qualité. Nous soutenons ainsi la poursuite du travail de consolidation et d'ouverture des données au sein du *Health Data Hub* au niveau national et l'initiative du *European Health Data Space*, pour un partage de données au niveau européen afin de développer la recherche et l'évaluation de nouveaux médicaments par les agences de santé. Enfin, se pose la question du faible recours aux génériques en France et du meilleur usage qui pourrait être fait des dépenses en médicaments. À cet égard, nous recommandons d'évaluer l'efficacité des dernières mesures visant à favoriser la substitution vers les génériques (LFSS 2019) afin de faire jouer la concurrence et de libérer le budget pour les dépenses en médicaments innovants.

Cette note est publiée sous la responsabilité des auteurs et n'engage que ceux-ci.

L'innovation pharmaceutique est le processus par lequel les découvertes scientifiques capables de résoudre un problème clinique sont amenées du cadre expérimental à celui de la mise en œuvre clinique. Qu'il s'agisse des médicaments ou des vaccins, la question de l'innovation pharmaceutique¹ s'inscrit au centre d'un triple enjeu : sanitaire, économique et budgétaire. Les enjeux sanitaires sont évidemment au premier plan dans la mesure où il s'agit de préserver ou d'améliorer la santé des citoyens. Ensuite, les enjeux économiques sont liés aux mécanismes d'incitation à l'innovation, qui doivent à la fois récompenser les innovateurs et générer de la concurrence, dans un secteur où sont présentes de grandes multinationales mais où les petites entreprises (en particulier les *spin-offs* universitaires)² jouent un rôle grandissant. Enfin, les enjeux sont aussi budgétaires puisque les innovations médicales, pour une indication thérapeutique précise et à un prix négocié par l'administration, font le plus souvent l'objet d'une prise en charge par l'assurance-maladie. Toutefois, si une innovation de santé est parfois très coûteuse dans l'immédiat, elle peut produire des effets systémiques bénéfiques à moyen et long termes sur l'organisation des soins et plus généralement sur l'économie, posant le problème de l'horizon d'évaluation des bénéfices. Dans un monde idéal, les innovations permettent d'apporter de nouvelles solutions pour mieux soigner, améliorer la prévention et faciliter les parcours de soins des citoyens tout en garantissant la maîtrise des coûts pour les pouvoirs publics.

Le nouveau paysage de l'innovation pharmaceutique

De la chimie à la biologie et à la génomique

L'industrie pharmaceutique a fait face ces dernières années à des changements majeurs en passant de technologies issues de l'industrie dite chimique à des nouvelles technologies fondées sur les biotechnologies et la génomique. La découverte de médicaments a ainsi évolué, passant d'une sélection aléatoire de produits chimiques à une conception plus « rationnelle » des médicaments, reposant sur la compréhension d'un processus biologique. Les traitements traditionnels à « petite molécule » sont relativement faciles à fabriquer par synthèse chimique. Les médicaments issus des biotechnologies (y compris la plupart des vaccins) sont extraits, semi-synthétisés ou fabriqués dans des organismes vivants, et sont beaucoup plus difficiles à

réaliser. Cette tendance s'illustre notamment par le nombre de molécules biologiques approuvées par année par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine : entre 2004 et 2008, ce chiffre était de 2,6 en moyenne annuelle, et de 13 entre 2015 et 2019. En 2018 et 2019, la FDA a approuvé 17 produits chaque année. Un exemple est celui de la technologie CRISPR³, actuellement utilisée pour créer des traitements contre le cancer du poumon, la cécité, la maladie de Huntington et d'autres maladies encore. Une conséquence majeure d'un tel changement est le passage de médicaments à large public (*blockbusters*) à des médicaments complexes, technologiques, et destinés à des marchés réduits (*niche-busters*). À titre illustratif, le nombre d'autorisations annuelles par l'*European Medicines Agency* (EMA) de médicaments traitant des maladies orphelines, donc par définition destinées à un marché restreint, est passé de 2 en 2000 à un record de 185 en 2016, et 113 en 2019⁴. Dans le même temps, certaines innovations créent aussi un changement de paradigme en promettant une guérison en une prise ou une cure, contre un traitement qui jusque-là durait toute la vie du patient⁵. Les promesses de ces nouveaux traitements nécessitent alors un suivi « en vie réelle » pour s'assurer de leur efficacité, d'autant plus que leur coût initial est exorbitant par rapport aux budgets habituels des pouvoirs publics.

Une évolution concomitante des structures de marché

Par ricochet, ce changement technologique a fait évoluer l'organisation de l'innovation pharmaceutique et son financement. En premier lieu, l'innovation repose aujourd'hui essentiellement sur la recherche universitaire et sur les *spin-offs* universitaires. Les biotechnologies ont entraîné un besoin croissant et très évolutif de connaissances et de savoir-faire nouveaux, le plus souvent développés au sein des laboratoires académiques. En effet, on trouve à l'origine de bon nombre d'avancées récentes, des *start-ups* créées à proximité des centres de recherche fondamentale. Par exemple, l'entreprise BioNTech a été fondée par trois chercheurs en Allemagne en 2008, et s'est développée en menant des développements de pointe en immunothérapie. Elle continue de se développer à proximité des centres de recherche et hôpitaux universitaires en Allemagne (Mayence, Munich, etc.) et aux États-Unis (Cambridge, San Diego). De même, l'entreprise Moderna a été fondée par un biologiste de Harvard pour commercialiser ses recherches sur les cellules-souches. Ces petites organi-

Les auteurs remercient Jean Beuve, Conseiller scientifique du CAE, Baptiste Savatier, Chargé d'étude au CAE et Ariane Alla, Stagiaire au CAE qui ont assuré le suivi de ce travail. Elles remercient également l'ensemble des personnes représentantes rencontrées au cours de leur travail et appartenant aux diverses institutions concernées par l'innovation pharmaceutique en France : l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Les entreprises du médicament (LEEM), l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), le Comité économique des produits de santé (CEPS), la Haute Autorité de santé (HAS) et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES).

¹ Cette Note ne traite pas la question de l'innovation dans les technologies médicales. Par ailleurs, elle se focalise sur l'innovation pharmaceutique. Pour des faits stylisés portant sur l'intégralité du cycle des produits pharmaceutiques (innovation, production, exportation), voir le *Focus* associé : Alla A., J. Beuve et B. Savatier (2021) : « Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français », *Focus du CAE*, n° 053-2021, janvier.

² Un *spin-off* universitaire désigne une nouvelle entreprise créée au départ d'une université aux fins d'exploiter des connaissances qui y ont été développées par le biais d'activités commerciales impliquant des enseignants, chercheurs ou étudiants de l'université.

³ Récompensée par le Prix Nobel de chimie 2020 attribuée à la chercheuse française Emmanuelle Charpentier.

⁴ Répertoire des maladies orphelines de l'EMA (2020).

⁵ C'est le cas du sofosbuvir (de nom commercial Sovaldi) qui traite les patients atteints d'hépatite C.

sations sont spécialisées dans la recherche et la découverte de médicaments, et s'appuient généralement sur de grandes multinationales pour gérer le développement et la commercialisation. En effet, les accords de licence, les partenariats ou les investissements de capital-risque des grandes entreprises pharmaceutiques fournissent un financement essentiel. Dans le même temps, le financement des recherches nécessite un mode adapté au risque encouru. Contrairement aux grandes entreprises pharmaceutiques (les *big pharma*), les petites entreprises (biotechs et PME ou ETI) ne peuvent pas diversifier les risques sur un grand nombre de projets. Malgré cela, elles ne bénéficient pas nécessairement d'un soutien public plus important. En France, le soutien public direct en pourcentage de la R&D totale était de 11,2 pour les PME contre 9,8 pour les grandes entreprises (en 2017)⁶. Ainsi, bien que les grandes entreprises du secteur maintiennent en parallèle des activités de recherche, l'essentiel de la recherche se développe désormais de manière collaborative, les biotechs y tenant désormais un rôle prédominant, même si le financement par les grands groupes demeure capital.

Le processus d'innovation en France

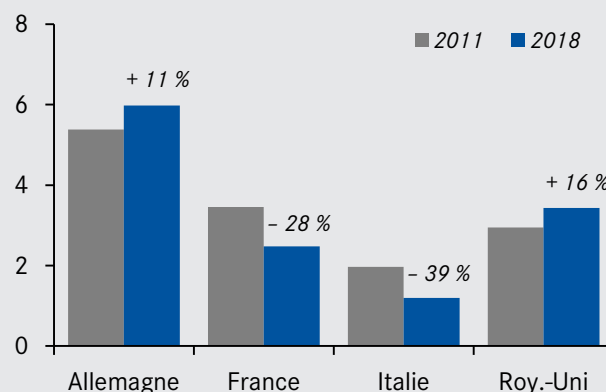
Recherche fondamentale : des moyens insuffisants et une faible attractivité

De manière schématique, le processus d'innovation commence par une découverte fondamentale, comme une nouvelle molécule (étape de la recherche fondamentale). Sur la base de cette découverte, d'autres découvertes ont lieu et complètent le processus d'innovation jusqu'à aboutir à un nouveau produit commercial, médicament ou vaccin (étape de la recherche appliquée). Il existe ainsi une complémentarité naturelle entre la recherche fondamentale dont les résultats ne sont pas immédiatement commercialisables, et qui doit donc être financée par la puissance publique, et la recherche appliquée, qui présente plus de potentiel de gains privés à terme et qui peut être entreprise par le secteur privé.

La première étape de recherche fondamentale est cruciale car elle conditionne entièrement le processus d'innovation. Plusieurs études mettent en évidence l'impact positif sur l'innovation d'un accès plus large à la recherche fondamentale, illustrant ainsi la complémentarité entre cette dernière et son exploitation commerciale⁷. Le plus souvent, la recherche fondamentale est le fait de chercheurs universitaires. Leurs découvertes sont partagées lors de colloques internationaux et diffusées dans des publications dans des revues scientifiques spécialisées, après une revue par les pairs (*peer review*) au sein des comités

de lecture, condition *sine qua non* de leur validation par la communauté scientifique. La recherche académique présente une triple caractéristique intéressante : elle est moins onéreuse, elle laisse le chercheur libre d'organiser son agenda de recherche et elle le laisse également disposer de sa liberté académique pour échanger des idées avec d'autres chercheurs⁸. Cette liberté est essentielle à la diversité et à la diffusion des idées nouvelles et, *in fine*, à l'innovation. Toutefois, bien qu'elle soit moins onéreuse, la recherche fondamentale nécessite des moyens suffisants. Par ailleurs, plus les moyens alloués sont importants, plus l'effet positif sur l'innovation sera grand. Or, l'enveloppe publique française dédiée à la recherche en biologie-santé se réduit tandis que le budget total alloué à la recherche stagne (voire ralentit légèrement) à des niveaux faibles en comparaison de nos voisins européens. Si l'Allemagne consacre 3 % de son PIB à la recherche, la France dépasse tout juste les 2 % (loin des 3 % fixés comme objectif par la « Stratégie de Lisbonne » et repris par « Europe 2020 ») dont 18 % seulement sont dédiés à la biologie-santé⁹. Les crédits publics en R&D pour la santé sont par ailleurs plus de deux fois inférieurs à ceux de l'Allemagne et ils ont diminué de 28 % entre 2011 et 2018 quand ils augmentaient de 11 % en Allemagne et de 16 % au Royaume-Uni sur la même période (voir graphique 1).

1. Les crédits publics en R&D pour la santé en milliards de dollars constants 2015



Lecture : En 2018, les crédits publics en R&D (hors CIR) pour la santé de la France s'élevaient à 2,5 milliards de dollars contre 3,5 en 2011, soit une diminution de 28 %. Pour plus de détails, voir Alla A., J. Beuve et B. Savatier (2021) : « Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français », *Focus du CAE*, n° 053-2021, janvier.

Source : OCDE, *Government Budget Allocations for R&D*.

En parallèle, on ne peut dresser au mieux qu'un bilan mitigé de l'évolution de l'attractivité et de l'impact international des universités françaises dans le domaine de la santé. En dépit des regroupements stratégiques des dernières années, il n'y a en 2020 aucune université française dans le top 50 du clas-

⁶ Ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (2020) : *État de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation en France*, n° 13.

⁷ Voir, par exemple, Aghion P. et X. Jaravel (2015) : « Knowledge Spillovers, Innovation and Growth », *The Economic Journal*, vol. 125, n° 583, pp. 533-573.

⁸ Aghion P., M. Dewatripont et J.C. Stein (2008) : « Academic Freedom, Private-Sector Focus and the Process of Innovation », *RAND Journal of Economics*, vol. 39, n° 3, pp. 617-635.

⁹ www.academie-medicine.fr/communique-de-lacademie-pandemie-de-covid-19-une-lecon-pour-la-recherche-en-biologie-sante/

sement de Shanghai en « santé publique » et seulement deux en « sciences pharmaceutiques » et une en « sciences biologiques ».¹⁰ Le nombre de publications françaises a beau augmenter, il augmente moins que le volume total d'articles dans le monde, notamment propulsé par les pays émergents, si bien que la part de la France dans les publications internationales se réduit. Notons malgré tout que la qualité des publications françaises semble s'être renforcée (celles-ci étant plus citées et ayant un plus fort impact ces dernières années). Enfin, plusieurs rapports alertent sur la perte d'attractivité de la profession de chercheur : le salaire moyen en début de carrière d'un chercheur français s'établit à seulement 63 % du salaire moyen des pays de l'OCDE¹¹.

Recherche appliquée et développement : un écosystème d'innovations insuffisant

La seconde étape, à savoir celle de la recherche appliquée et du développement fait intervenir deux enjeux majeurs. Le premier enjeu est de favoriser le passage de la recherche fondamentale à la recherche appliquée, ou, pour le dire autrement, de faciliter les interactions entre les universités et les entreprises. Le deuxième enjeu est d'organiser le financement dans un contexte où les coûts initiaux, la durée et les risques d'échec de développement de nouveaux médicaments augmentent continuellement.

Après une découverte scientifique de recherche fondamentale, les molécules sont élaborées dans des laboratoires pharmaceutiques, ou, de plus en plus souvent pour les médicaments innovants, dans des *spin-offs* spécialisés dans la biotechnologie. Entre la recherche fondamentale (académique) et la recherche appliquée, il est parfois fait état de l'existence d'une « vallée de la mort » qu'il s'agit de combler. Pour ce faire, les liens entre le monde universitaire et celui de l'entreprise (et plus encore aujourd'hui celui des *start-ups*) doivent être facilités. En 1980, le *Bayh-Dole Act* aux États-Unis a transféré la propriété intellectuelle d'une invention académique du chercheur à l'institution qui l'héberge. Celle-ci délivre ensuite des licences à des entreprises *via* des *technology-transfer offices* (bureaux de transfert de technologie). Si la détention du brevet par l'université plutôt que par le chercheur fait débat, il apparaît que la « vallée de la mort » est davantage présente en France, qui connaît peu de collaborations entre universités et entreprises. Par exemple, la France se situe à la 32^e position du classement Collaboration Université-Industrie en R&D de la Banque mondiale en 2016 lorsque la Suisse, les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Allemagne occupent respectivement les 1^{re}, 4^e, 6^e et 8^e positions¹². Des efforts ont toute-

fois été faits en France dans la période récente. Aujourd'hui, un scientifique ayant obtenu des résultats pouvant être diffusés *via* des services, des produits, ou un logiciel, doit remettre une déclaration d'invention auprès des services de valorisation de son université, puis être pris en charge par une filiale de transfert (par exemple, une Société d'accélération de transfert de technologie, SATT). Ensuite, si l'inventeur souhaite participer à la création de la *start-up*, il doit passer devant la commission nationale de déontologie. Un rapport de la Cour des comptes de 2018 indique que les revenus tirés par les SATT de leur action de maturation ont progressé très rapidement, de 221 000 euros en 2012 à 13,2 millions d'euros en 2017. De même le nombre de licences signées est passé de 3 à 174, et les SATT ont permis la création de 231 *start-ups* jusqu'en 2018¹³. Ce type de politique publique est indispensable pour permettre l'émergence de *start-ups* et d'innovations, et un renforcement de celle-ci est souhaitable pour améliorer l'innovation pharmaceutique en France.

Comme évoqué précédemment, du fait de la complexification des innovations médicales, la recherche et développement s'avère de plus en plus difficile à financer. À titre d'exemple, le coût moyen de développement d'un médicament commercialisé était estimé à 802 millions de dollars en 2003 ; en 2016, il était de 2 558 millions de dollars, les coûts capitalisés ayant augmenté de 8,5 % par an¹⁴. En 2017, le secteur des *big pharma* a dépensé 97,2 milliards de dollars et est en tête en termes d'intensité de R&D. Si les grandes entreprises établies ont des capacités de financement importantes, celles-ci ne disposent pas de capacités ou de compétences internes suffisantes pour investir dans tous les « candidats médicaments » potentiellement rentables. Cela nécessite pour ces entreprises de lisser leur risque en pariant sur un nombre élevé de *start-ups* (jeunes entreprises innovantes sans modèle d'affaire défini) ou en collaborant avec des entreprises plus petites et plus agiles (à l'image des biotechs qui, elles, ont un modèle d'affaire défini, existent depuis parfois longtemps, voire sont cotées au NASDAQ ou au NYSE, à l'image de BioNTech). Ces entreprises sont souvent financées par des fonds de capital-risque, qui en achètent des parts dans l'espoir d'un gain ultérieur lors de la revente. Le bon fonctionnement des marchés de capitaux et plus spécifiquement encore celui du capital-risque, est essentiel à l'existence des *start-ups* et au succès de certaines d'entre elles. La particularité du développement dans le secteur bio-pharmaceutique est un besoin en capital initial très élevé, pour une durée longue de développement (10-15 ans) ainsi qu'une chance moindre de succès. Cela aboutit à un déficit structurel de financement dans le secteur. Ce constat perdure malgré l'expansion du capital-risque et le développement d'écosystèmes de *start-ups* dans les secteurs innovants tels

¹⁰ Sorbonne Université à la 48^e position, cf. www.shanghairanking.com

¹¹ www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b3234_projet-loi

¹² Banque Mondiale (2016) : *University-Industry Collaboration in R&D*.

¹³ Voir Cour des Comptes (2019) : *Les outils du PIA consacrés à la valorisation de la recherche publique*, Rapport public thématique et LEEM (2020) : *Bilan économique*, édition 2020.

¹⁴ DiMasi J.A., R.W. Hansen et H.G. Grabowski (2003) : « The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs », *Journal of Health Economics*, vol. 22, n° 2, pp. 151-185 et DiMasi J.A., H.G. Grabowski et R.W. Hansen (2016) : « Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs », *Journal of Health Economics*, n° 47, pp. 20-33.

que les biotechnologies¹⁵. En France, le secteur des biotechs reste en retrait de ses homologues européens, que ce soit en nombre de *start-ups* financées (117 en 2019 contre 135 au Royaume-Uni) ou en montants alloués (ticket moyen de 9 millions d'euros en France contre 12 millions au Royaume-Uni et 16 millions en Allemagne)¹⁶ et la part des biotechs françaises dans le paysage européen est en diminution¹⁷. Pour améliorer la position de la France dans ce paysage, il est essentiel de soutenir davantage la recherche fondamentale qui est la condition *sine qua none* de l'existence de l'innovation, de même qu'il est important d'encourager les échanges entre la recherche fondamentale conduite par les académiques et la recherche appliquée conduite par les entreprises. À cet égard, les mesures annoncées dans le cadre du plan de relance et du Programme investissement avenir (PIA) vont dans la bonne direction mais il faudrait aller encore plus loin pour rejoindre nos partenaires européens les plus performants.

Recommandation 1. Augmenter les fonds publics alloués à la recherche fondamentale et poursuivre les efforts visant à renforcer les collaborations entre les universités et les *start-ups*.

À cela s'ajoute la difficulté des PME à grandir en taille et en marché une fois leur produit développé¹⁸. Ces facteurs favorisent les grandes entreprises avec de la trésorerie, au détriment des petites et moyennes entreprises, jeunes ou bien établies, qui sont pourtant les plus innovantes actuellement. En outre, le secteur pharmaceutique repose comme on l'a vu sur une R&D de plus en plus intensive en capitaux initiaux, pour un processus de plus en plus long, et le tout avec des chances de succès maigres et des marchés potentiels limités en taille. Il en résulte que le secteur connaît un manque structurel de financements qui doivent permettre à l'entreprise d'atteindre une échelle rentable. Des contributions récentes¹⁹ ont proposé la création de « mégafonds » pour financer un grand nombre de « candidats médicaments » afin de diversifier les risques. Face à ce défi d'échelle, c'est au niveau européen qu'il faut agir, avec notamment la Banque européenne d'investissement (BEI). Certaines initiatives existent déjà, comme le programme « L'UE pour la santé » qui vise à renforcer les systèmes de santé européens et à promouvoir l'innovation dans la santé. Le plan de relance européen affiche aussi l'ambition de renforcer l'innovation en matière de santé, notamment *via* le programme « Horizon Europe » (budget de 80,9 milliards d'euros) qui comprend un pôle spécifique santé ; ou encore le fonds « InvestEU » qui mobilisera des investissements publics et privés avec une garantie budgétaire de l'Union européenne de

38 milliards d'euros et dont le but est de soutenir les projets d'investissements de la BEI.

Brevets : le long déclin français

Dès qu'un « candidat médicament » prometteur est identifié, des demandes de brevet sont déposées. Après une étape préclinique sur des animaux, les « candidats médicaments » sont testés en trois phases d'essais cliniques sur l'homme, dont les coûts augmentent à chaque phase. Les échecs sont fréquents : la probabilité moyenne d'atteindre le marché pour un projet au stade préclinique est inférieure à 5 % pour la plupart des molécules. Ainsi, en moyenne, parmi 10 000 molécules ciblées, seules 100 sont testées et ne donnent ensuite naissance qu'à dix « candidats médicaments » dont un seulement atteindra finalement le marché. Le développement des vaccins diffère de celui d'autres produits pharmaceutiques à plusieurs égards. Les vaccins étant utilisés chez des patients en bonne santé pour prévenir la maladie, plutôt que pour traiter un patient, les effets indésirables sont potentiellement plus coûteux. En outre, pour démontrer l'efficacité d'un vaccin dans la prévention d'une maladie, il faut qu'une large population soit exposée à cette maladie et que les résultats soient observés sur une longue période, ce qui oblige à conduire des essais cliniques plus nombreux et plus coûteux que pour la plupart des produits pharmaceutiques.

Longtemps à la pointe de l'innovation dans ses secteurs de prédilection, la France ne parvient pas à se trouver une place dans ce système en pleine mutation. Le graphique 2 illustre la distance entre la France et les pays *leaders* en termes d'innovation, celle-ci étant mesurée par le nombre de brevets déposés divisés par le nombre d'habitants. Qu'il s'agisse des brevets pharmaceutiques ou des vaccins, le constat est le même : la France a accumulé beaucoup de retard entre le milieu des années 1990 et celui des années 2000. Si celui-ci a depuis légèrement diminué, la France se situe encore loin de la frontière technologique. Les récents développements donnent toutefois quelques raisons d'être optimiste. En 2019, l'INSERM était le premier déposant de brevets pharmaceutiques et le troisième en biotechnologie à l'Office européen des brevets. Le nombre de demandeurs de brevets français en biotechnologie a augmenté de 12 % entre 2018 et 2019²⁰. Il reste à voir si ces efforts se traduiront par des produits innovants *via* le développement clinique. Une voie pour comprendre pourquoi la France peine à se positionner efficacement dans ce nouveau paysage et chercher des moyens de pallier d'éventuelles insuffisances, consiste à décomposer le processus d'innovation et à en analyser les mécanismes incitatifs.

¹⁵ Rapport préparé pour la DG Entreprise de la Commission européenne (2010) : *The Financing of Biopharmaceutical Product Development in Europe*.

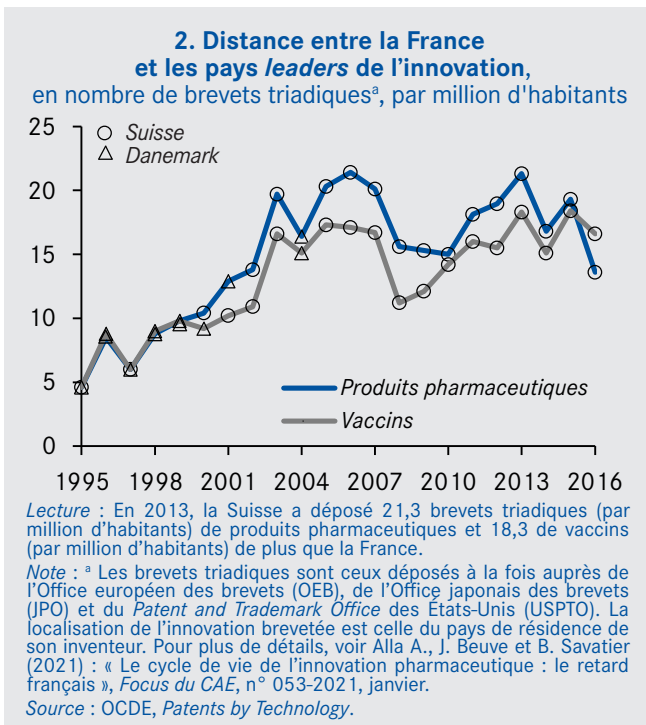
¹⁶ France Biotech (2019) : *Panorama France Healthtech 2019*, 17^e édition.

¹⁷ McKinsey (2019) : *Biotech in Europe: A Strong Foundation for Growth and Innovation*, McKinsey & Compagny.

¹⁸ Banque européenne d'investissement (BEI) (2018) : *Financing the Next Wave of Medical Breakthroughs. What Works and what Needs Fixing?*, Rapport.

¹⁹ Fagnan D.E., N. Yang, J.C. McKew et A.W. Lo (2015) : « Financing Translation: Analysis of the NCATS Rare-Diseases Portfolio », *Science Translational Medicine*, vol. 7, n° 276.

²⁰ www.epo.org/about-us/annual-reports-statistics/statistics/2019/statistics/patent-applications.html#pharmaceuticals



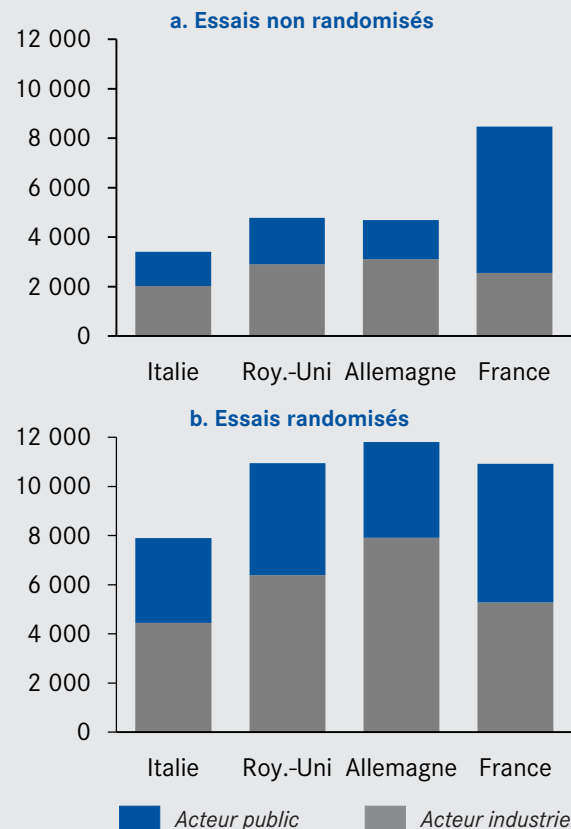
Essais cliniques : des faiblesses dans l'environnement

Les essais cliniques sont cruciaux pour le processus d'innovation dans la mesure où ils présentent un certain nombre d'avantages pour les pays dans lesquels ils sont réalisés. Tout d'abord, ils permettent à certains patients d'accéder rapidement à de nouvelles thérapies. Ensuite, ils permettent aux médecins d'acquérir de l'expérience dans l'administration de ces thérapies. En outre, ils génèrent des retombées en termes de connaissances, ce qui permet de réaliser des progrès supplémentaires. Enfin, les données générées par les essais cliniques sur les patients locaux sont particulièrement précieuses pour comprendre l'intérêt des nouvelles thérapies pour la population locale.

Toutefois, l'examen des essais cliniques met en évidence certaines faiblesses de l'environnement français. Si la France accueille un grand nombre d'essais (notamment sur le Covid-19 actuellement, en partie du fait de la prévalence importante du virus sur le territoire) et si elle se distingue parfois par un niveau certain d'excellence (comme dans le cas de la recherche en oncologie)²¹, de trop nombreux essais ont des normes scientifiques faibles, notamment car ils sont beaucoup plus souvent non aléatoires (non randomisés) en France qu'ils ne le sont dans d'autres pays (voir graphique 3). Ce type d'essai ne peut aboutir à une preuve de lien de causalité entre la prise du médicament et l'état de santé subséquent. Un exemple récent est l'essai clinique de Didier Raoult sur l'hydroxychloroquine

pour le traitement du Covid-19²². Or, ces essais à faible niveau de preuve sont en grande majorité financés par des fonds publics. En effet les industries doivent fournir un niveau de preuve élevé pour que l'EMA approuve leurs produits. Ainsi, la grande majorité des essais qu'elles financent sont conformes aux normes élevées de preuve scientifique. Ces tendances suggèrent qu'au-delà de son niveau, le financement public de la recherche souffre d'un problème de mauvaise allocation. Par ailleurs, l'existence de ces essais peut rendre plus difficile le recrutement de patients dans des études plus rigoureuses. Malgré cela, la France mène un nombre important d'essais de bonne qualité (voir graphique 3). Elle pourrait se positionner en leader européen des essais cliniques si elle procédait à une allocation plus rigoureuse des financements publics.

3. Essais cliniques, modes de financement et méthodologies, 2020



Lecture : En 2020, sur un total de 19 287 essais cliniques menés en France, 8 469 étaient non randomisés (dont 5 910 financés par des fonds publics). Pour plus de détails, voir Alla A., J. Beuve et B. Savatier (2021) : « Le cycle de vie de l'innovation pharmaceutique : le retard français », *Focus du CAE*, n° 053-2021, janvier.

Source : ClinicalTrials.gov

Recommandation 2. Réserver les financements publics aux essais cliniques avec des normes élevées de preuve scientifique.

²¹ En oncologie, la France participe à près d'un essai sur cinq initiés dans le monde. L'oncologie représente 45 % des essais industriels auxquels participe la France (contre 25 % en Europe). Douze hôpitaux français figurent parmi les cent meilleurs hôpitaux du monde en oncologie, cf. LEEM (2018) : *Attractivité de la France pour la recherche clinique*.

²² Gautret P., J-C. Lagier, P. Parola, Van Thuan Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. Esteves Vieira, H. Tissot Dupont, S. Honoré, P. Colson, E. Chabrière, B. La Scola, J-M. Rolain, P. Brouqui et D. Raoult (2020) : « Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID 19: Results of an Open Label Non Randomized Clinical Trial », *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 56, n° 1, juillet.

Politique de recherche et gouvernance du processus d'innovations

La posture de l'État : *push or pull* ?

Les politiques d'innovation « tirent » les investissements en augmentant les revenus attendus, ou « poussent » les investissements en réduisant les coûts de la R&D. Ainsi, les politiques de *pull* prennent la forme de brevets, de compétitions récompensées ou encore d'engagements préalables sur le marché. À l'inverse, les politiques de *push* s'appuient sur des crédits d'impôt et des subventions. Dans les deux cas, il s'agit d'aligner les revenus privés sur la valeur sociale du produit. Or cette valeur sociale est difficile à établir : contrairement aux marchés traditionnels où les informations sont agrégées pour l'évaluer, ce n'est pas le cas des marchés pharmaceutiques où les défaillances de marché et la régulation qui en résulte n'aboutissent pas à un marché concurrentiel. Une de ces défaillances de marché provient de l'asymétrie d'information : qui détient l'avantage informationnel ? Qui assume le risque ? Dans les politiques *pull*, les investisseurs assument la majeure partie du risque, puisqu'ils ne récupèrent leurs investissements qu'en cas de succès de l'innovation ; ils doivent donc être capables d'identifier les recherches prometteuses et être situés dans des marchés de capitaux bien développés. À l'inverse, ce sont les gouvernements qui assument la majeure partie du risque dans des politiques de *push* : ils versent des subventions (ou diminuent leurs recettes fiscales en cas de crédits d'impôt) *ex ante*, même si la recherche n'aboutit pas à une innovation. Cela implique également une capacité du gouvernement à identifier les développements les plus prometteurs. Enfin, dans l'incitation à l'innovation, le facteur international joue aussi un rôle majeur. Un pays seul est souvent trop petit pour que sa politique d'innovation ait un impact sur les incitations globales à innover. De plus, il a la possibilité d'être *free-rider* des innovations étrangères.

Les brevets : un élément essentiel de l'écosystème de l'innovation mais pas toujours adapté

Les produits pharmaceutiques se caractérisent par des coûts fixes de développement très élevés – principalement la fourniture de preuves cliniques de la sécurité et de l'efficacité d'un produit – alors que les coûts d'imitation sont relativement faibles une fois l'innovation sur le marché. Si les imitateurs (c'est-à-dire les génériqueurs) étaient capables d'entrer immédiatement sur le marché, l'investisseur ne pourrait pas récupérer les coûts de développement. Le mécanisme principal de protection de l'innovation est le brevet, qui permet au développeur de commercialiser son produit sans concurrence pendant une durée déterminée et lui assure une récupération des coûts de R&D. Les brevets facilitent également le financement et l'octroi de licences, essentiel dans l'écosystème d'innovation actuel qui implique une collaboration entre

différentes parties. Ils peuvent être utilisés pour titriser des prêts, et constituent un actif que les investisseurs en capital-risque peuvent valoriser. Les brevets permettent également aux entreprises de passer des contrats sur les connaissances et les idées contenues dans un « candidat médicament » en permettant leur divulgation. Ainsi, le brevet est un élément essentiel de la politique d'innovation. D'abord parce qu'il y a peu d'alternatives : le recours au secret commercial est très limité par la réglementation sur les médicaments. Ensuite, l'usage des brevets est aussi promu par les accords commerciaux sur la propriété intellectuelle (accord TRIPS à l'OMC) auxquels doit souscrire tout membre et candidat à l'Union européenne (UE). Ces accords réduisent le risque de resquillage sur les incitations à l'innovation qu'un pays tiers pourrait créer et ont pour effet de généraliser le recours au brevet par la plupart des acteurs. Il reste que même avec la protection par brevet, de nombreuses maladies – en particulier celles qui touchent de manière disproportionnée les pays en développement ou celles dont la population de patients est très faible – ne sont pas suffisamment rentables pour susciter l'intérêt du secteur privé.

Dans une perspective de préservation de l'innovation dite schumpetérienne, il s'agit de trouver un équilibre entre une durée suffisamment longue pour inciter les développeurs à investir dans de nouveaux produits en amortissant leur développement, et une durée suffisamment courte pour qu'une fois le produit commercialisé, des concurrents (ici les génériqueurs) puissent entrer sur le marché, faire baisser les prix, et ainsi inciter les développeurs à se tourner vers la recherche et le développement d'un nouveau produit.

Actuellement, les brevets assurent à l'innovateur un monopole d'une durée de 20 ans sur le produit. Toutefois ces vingt années ne correspondent pas à la durée d'exploitation commerciale du produit : elles incluent la période de tests et essais cliniques et en cas de succès, le processus administratif de mise sur le marché. Cette période réduit parfois la durée de commercialisation sous brevet de 5 à 10 ans. Cela peut fausser les incitations à l'innovation : les produits dont le temps de développement est plus long ont une durée de vie résiduelle de brevet plus courte. Des chercheurs ont mis en évidence, dans le cadre de la recherche contre le cancer, un sous-investissement dans les projets de long terme, puisque la période de rentabilité de l'exploitation sous brevet serait réduite²³. Dans l'optique de préserver les incitations, l'Union européenne permet une extension de cinq ans maximum d'un brevet pharmaceutique par un certificat complémentaire de protection, ainsi qu'une période de dix ans d'exclusivité des données et du marché à partir de la date de la première AMM dans un pays de l'UE. Pendant cette période, aucun générique ne peut être commercialisé. Les conditions de protection des brevets et d'exclusivité des données sont appliquées uniformément à toutes les nouvelles entités chimiques ou biologiques, quelle que soit leur valeur thérapeutique.

²³ Budish E., B.N. Roin et H. Williams (2015) : « Do Firms Underinvest in Long-Term Research? Evidence from Cancer Clinical Trials », *American Economic Review*, vol. 105, n° 7.

L'exclusivité du marché est un élément d'une politique visant à encourager le développement des médicaments orphelins. Toutefois, ces extensions ont également des conséquences imprévues qui découragent l'innovation. Bien que le nombre de traitements visant les maladies orphelines ait considérablement augmenté, certains traitements sont des médicaments « reconvertis », initialement développés pour traiter d'autres affections. Dans d'autres cas, le développeur utilise une définition très étroite de la maladie afin de qualifier son produit de traitement orphelin et de bénéficier de la protection étendue réservée à ce type de médicament, mais en étend ensuite l'utilisation à d'autres maladies non orphelines. Ces effets d'aubaine entraînés par le système de brevetage peuvent s'avérer contre-productifs pour l'innovation. D'autres effets négatifs sont possibles encore comme la réticence à accorder des licences sur les brevets à d'autres chercheurs, ou le fait que des *trolls* détenteurs de brevets peuvent attaquer de manière exagérée toute utilisation du brevet en question (par des tactiques juridiques ou d'intimidation). Lors d'un procès récent, une entreprise fantôme (c'est-à-dire une entreprise sans activité réelle, créée à des fins délictueuses) a attaqué un fabricant de tests Covid-19 pour violation de brevets qui avaient initialement été accordés à Theranos, une entreprise qui a fait faillite en 2018. Sans aller jusqu'au *trolling*, les entreprises peuvent protéger une seule molécule avec de nombreux brevets couvrant des méthodes de fabrication ou de nouvelles utilisations, une pratique parfois appelée *evergreening*, et ainsi toucher plus de redevances. Si ces brevets « secondaires » entraînent une certaine incertitude juridique et font l'objet de nombreux litiges, les périodes d'exclusivité réglementaire apportent une plus grande clarté.

Enfin, un défaut important de ce mécanisme est que le brevet traite sans distinction les percées importantes et les nouveautés marginales ; toutes les inventions brevetées bénéficient de la même durée de protection, alors que certaines d'entre elles contribuent bien plus que d'autres à l'innovation médicale. Toutes ces limites (insuffisances, effets d'aubaine...), conduisent à la conclusion que des mécanismes alternatifs de l'incitation à l'innovation sont appropriés dans certaines circonstances. D'une part, en tenant mieux compte du degré d'innovation des médicaments et, d'autre part, en mettant en place des actions *ex ante* afin d'encourager l'investissement dans le traitement de pathologies ayant une valeur sociale élevée *via* des appels d'offres avec engagement de marché à terme.

Recommandation 3. Au niveau européen, permettre l'élaboration de contrats dont la durée de l'exclusivité commerciale varie en fonction du degré d'innovation du médicament.

Recommandation 4. Pour certaines pathologies jugées prioritaires, lancer des concours d'innovations pharmaceutiques, et s'engager à l'avance de manière crédible à en financer le montant. Ces appels d'offres doivent être concertés entre États membres (voire au-delà) pour être efficaces et attractifs pour les entreprises, et pour éviter le resquillage entre les pays.

Le prix : un élément de régulation à repenser

Traditionnellement, le prix d'un produit est déterminé par la loi de l'offre et de la demande. Pour le médicament, plusieurs facteurs rendent la réalisation de cet équilibre impossible : en plus des externalités positives qui fausseraient ce prix, le choix collectif a été fait d'un accès universel à la santé. La couverture d'assurance rend les consommateurs moins sensibles au prix, car c'est l'État qui paie la majeure partie du coût. Le producteur d'un médicament protégé par un brevet a donc théoriquement la possibilité de pratiquer des prix très élevés sans être freiné par une chute de la demande, ce qui grève le budget des payeurs publics. En réponse, la France – comme la plupart des pays développés – réglemente les prix des produits pharmaceutiques. Notons ensuite que si l'AMM (autorisation de mise sur le marché) peut être délivrée à l'issue d'un processus de niveau européen, la fixation des prix est une prérogative strictement nationale, ce qui met même certains pays en conflit indirect. De nombreux États se réfèrent au prix d'autres pays lorsqu'ils fixent leur prix intérieur. Cette politique décourage ou retarde le lancement de nouveaux produits dans les pays où les prix sont plus bas, notamment en Europe du Sud et de l'Est²⁴. Ces effets imprévus ont conduit à l'utilisation de remises secrètes. Les remises accordées par les laboratoires à partir du prix facial (ou prix fabricant) peuvent être de différentes natures : accords prix-volume, remises « à la première boîte », clauses sur le coût de traitement journalier... L'importance de la politique des remises est double : d'abord les remises permettent de contenir les dépenses de remboursement en abaissant le prix réel des médicaments remboursables. Ensuite, pour les laboratoires, ces remises, souvent secrètes, permettent de maintenir un prix facial élevé ce qui est crucial puisque les négociations concernant les prix des médicaments utilisent souvent le référencement externe (c'est-à-dire la référence à d'autres marchés proches). Il en résulte que la méconnaissance des prix réels rend difficile l'évaluation de l'impact des prix sur les choix de localisation.

En France, le Comité économique des produits de santé (CEPS) est responsable de la fixation du prix des médicaments arrivant sur le marché, en négociation avec le laboratoire fabricant. De nombreuses procédures existent selon le secteur (ville ou hôpital) et le remboursement ou non du médicament. Concernant les médicaments en ville remboursables

²⁴ Kyle M. (2007) : « Price Controls and Entry Strategies », *The Review of Economics and Statistics*, vol. 89, n° 1, pp. 88-99.

ayant déjà obtenu leur AMM, la négociation du prix intervient après deux décisions successives de la HAS (Haute autorité de santé). L'une évalue le service médical rendu (SMR), c'est-à-dire l'amélioration de la vie que le médicament doit pouvoir procurer. L'autre, l'amélioration du service médical rendu (ASMR), est en principe déterminante pour la fixation du prix car, contrairement au SMR, cet indicateur prend en compte les médicaments déjà présents sur le marché et évalue uniquement l'amélioration par rapport à un médicament comparable existant (typiquement le moins cher) en termes de mortalité, morbidité, effets désirables et risques. On comprend ainsi que le Code de la Sécurité sociale stipule que « la fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament ».

Cependant, dans la situation actuelle, la différence de prix entre un médicament non innovant (ASMR IV-V) et un autre innovant (ASMR I à III) provient du fait que dans le premier cas, le prix est plafonné par celui des médicaments déjà sur le marché, tandis que dans le second, il est fixé par les prix allemand, espagnol, italien et britannique, c'est-à-dire par référencement externe. Ainsi, la seule incitation à innover transitant par le prix se fonde sur les prix dans les pays voisins, et non sur une évaluation des technologies de la santé sur le plan médical, socio-économique ou éthique. À ces imperfections s'ajoute le contexte des bouleversements en cours dans le secteur pharmaceutique. D'abord, les nouveaux médicaments disponibles traitent des maladies orphelines, avec des marchés de petite taille. Pour être rentables, les prix de ces traitements doivent être élevés. Ensuite, certains médicaments offrent une cure unique, ce qui limite la durée du traitement. Comme le producteur n'attend aucun marché à l'avenir, il exige un prix élevé aujourd'hui. Le traitement de certaines maladies, en particulier les cancers, *a contrario*, tend vers une chronicisation et une personnalisation toujours plus grandes et mobilise d'autres outils que les seuls médicaments, rendant l'évaluation du prix plus difficile. Enfin, il est possible de découvrir de nouvelles applications et/ou de nouveaux marchés pour certains médicaments existants. Par exemple, le remdesivir a été initialement développé pour traiter le virus Ebola et a reçu le statut de médicament orphelin dans l'UE en 2016. Plus récemment, il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le traitement du Covid-19. Ce dernier n'est manifestement pas un petit marché, pour lequel le prix des médicaments orphelins peut être justifié. En outre, l'efficacité du remdesivir contre la Covid-19 reste incertaine. Le système actuel ne permet pas la prise en compte des nouvelles informations et/ou des nouveaux éléments de contexte susceptibles de survenir au cours de la vie du médicament. Le système de santé, mis en place à une époque où les maladies aiguës (infectieuses notamment) étaient plus fréquentes, doit aujourd'hui s'adapter aux enjeux d'une population vieillissante, vivant avec des maladies chroniques, qui nécessitent des soins dans la durée. Au total, l'estimation de la valeur d'un médicament est difficile car les données cliniques sont limitées lors

de l'introduction sur le marché, mais elle peut être améliorée au cours du temps grâce aux données recueillies en vie réelle.

Recommandation 5. Améliorer la cohérence des règles de fixation du prix en France et permettre leur évolution sur la base des données en vie réelle. Encourager l'expérimentation de contrats de rémunération à la performance et d'autres nouveaux modes de fixation des prix.

Un partage de données loin de son potentiel d'exploitation

L'exploitation de données des patients et de leurs traitements permet d'évaluer et de comparer en temps réel les effets des différentes thérapies et médicaments. Cela permet de mieux estimer le prix, de l'ajuster et de mettre en œuvre des groupes de contrôles rigoureux lors du développement de nouvelles molécules, ce qui *in fine* permet une meilleure innovation. Les bases de données de santé en France sont très volumineuses et couvrent la totalité de la population du fait de la couverture des dépenses par l'assurance-maladie.

Récemment, la France a compris l'enjeu de santé publique et d'innovation associé à l'exploitation de ces bases de données et a modifié sa politique en la matière. Depuis le rapport de Cédric Villani « Financement de la recherche » en 2019 portant notamment sur l'importance d'investir dans l'intelligence artificielle, un nouveau projet a vu le jour en France : le *Health Data Hub* (HDH). L'objectif de cette plateforme est de centraliser toutes les données de santé en France et de les mettre à disposition des chercheurs : les données de l'Assurance-maladie, les données d'hospitalisations, les causes de décès, les données de handicap, etc. Le HDH se propose non seulement de rassembler toutes les données existantes avec un système d'intelligence artificielle plus performant mais aussi de faire entrer dans le champ d'exploitation de nouvelles données telles que les données de résultats des examens biologiques. Mise en production au cours de l'année 2020, cette plateforme technologique est très prometteuse. À l'issue d'un processus de sélection dans le cadre d'un appel à projet et de l'autorisation donnée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), les premiers projets sélectionnés vont débiter et, pendant la période exceptionnelle de pandémie de Covid-19, c'est bien le HDH qui a été destinataire de toutes les données et qui a accueilli tous les projets de recherche dédiés. Pour avoir accès à ces données, les chercheurs du domaine public ou privé doivent démontrer l'intérêt public de leur projet devant un comité éthique et scientifique, puis recevoir l'aval de la CNIL.

Au niveau européen, l'intérêt pour la collecte et le traitement de telles données se fait également sentir puisque la création d'un espace européen des données (le *Health Data Space*) est l'une des priorités de la Commission européenne pour la période 2019-2025. L'objectif primaire de

cette base serait de soutenir l'offre de soins de santé, un objectif secondaire étant de soutenir la recherche sur la santé et l'élaboration de politiques en la matière. Toutefois, en l'état actuel, les données de santé ne sont ni ouvertes, ni harmonisées, ni standardisées au niveau européen. Une coordination européenne de mise à disposition sécurisée des données des patients nécessite des négociations politiques qui, si elles réussissent, verront une mise en œuvre après plusieurs années. Dans ce laps de temps, rien n'empêche la France d'agir comme *leader* et permettre une utilisation sécurisée et protégeant l'intimité numérique des patients, afin de permettre des évaluations rapides en vie réelle, et fournir des contrôles fiables pour les médicaments en développement.

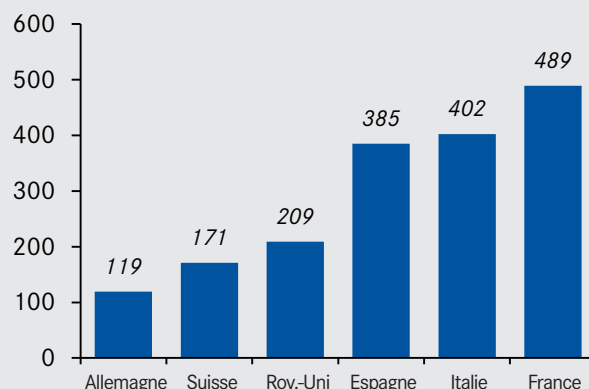
Recommandation 6. Soutenir l'initiative du *European Health Data Space*, pour un partage de données au niveau européen afin de développer la recherche et l'évaluation de nouveaux médicaments par les agences de santé. Poursuivre le travail d'ouverture des données au sein du *Health Data Hub* au niveau national.

La procédure d'autorisation du médicament en France : un processus complexe

Le circuit du médicament en France se compose d'une multitude d'institutions. Lorsqu'une entreprise développe un médicament, elle doit attendre de recevoir une AMM délivrée par l'EMA ou par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament). Suite à l'AMM, la HAS *via* la Commission de la transparence doit rendre un avis qui déterminera le SMR et l'ASMR du médicament, et la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) rend un avis sur l'efficacité du produit. Sur cette base, l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance-maladie) définit un taux de remboursement et le CEPS (Comité économique des produits de santé) fixe le prix du médicament. Enfin, le ministre de la Santé prend la décision de remboursement et les médicaments remboursables sont mis sur le marché. Les médicaments non remboursables sont mis sur le marché à prix libre après l'AMM. Cette multiplicité d'acteurs institutionnels en France complexifie les procédures et rallonge les délais, notamment ceux d'autorisation de mise sur le marché des innovations (voir graphique 4). Cela peut à terme avoir des conséquences négatives sur la recherche et l'innovation.

Le constat étant posé, il faut tout de même noter que les instances sont conscientes de ces inefficacités et tentent sans cesse d'améliorer leur processus. Par ailleurs, depuis

4. Délais d'accès au marché, en jours, 2015-2017



Lecture : Au Royaume-Uni, il s'écoule 209 jours en moyenne entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament et sa commercialisation.

Source : EFPIA's Patients WAIT Indicator, 2015-2017.

le début de la crise sanitaire, toutes les procédures ont été accélérées. Ainsi l'ANSM contourne ses obstacles réglementaires à l'innovation (qui peuvent retarder la décision d'investir ou la fabrication d'un médicament) en ouvrant des *fast-track* sur les essais cliniques (réduction des délais d'attente de 45 jours en moyenne à 20-25 jours en procédure rapide) et un guichet innovation-orientation afin de simplifier les procédures et de mettre rapidement en relation les porteurs de projets avec les bons interlocuteurs de l'ANSM. De même, l'ANSM peut délivrer des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) et RTU (recommandation temporaire d'utilisation) qui permettent qu'un médicament n'ayant pas encore d'AMM puisse être prescrit tout en étant suivi de près afin d'évaluer le plus rapidement ses effets. De la même façon, le CEPS peut signer des contrats de financement conditionnels pour les médicaments innovants, permettant une mise sur le marché à un prix supérieur à celui défini par le niveau d'ASMR, à condition que le laboratoire fournisse une preuve de l'efficacité en vie réelle plus importante que celle définie par son niveau d'ASMR. Pour le moment, les premiers contrats de financement conditionnel n'ont pas fait leur preuve : les réévaluations en vie réelle n'ont pas conduit à une justification de prix plus élevés que ceux fixés par l'ASMR²⁵.

Recommandation 7. Mettre en place un interlocuteur unique pour les porteurs d'innovation, afin d'améliorer la cohérence et fluidifier les exigences des différentes institutions impliquées dans le développement d'un nouveau médicament.

²⁵ Jacquet L.R., L. Toulemon, V. Raimond, A. Degrossat-Théas, L. Rochemaix et P. Paubel (2018) : « Le prix des médicaments en France : présentation synthétique des évolutions récentes du système français de fixation des prix », *Revue Française des Affaires Sociales*, n° 3, pp. 47-67.

Innovation pharmaceutique et concurrence

La relation entre innovation et concurrence est complexe. De nombreux travaux sont consacrés à la question de savoir quel degré de concurrence favorise le plus le développement d'innovations²⁶. D'un côté, une concurrence très intense peut empêcher les entreprises de dégager suffisamment de profits et de les réinjecter *via* des investissements conséquents en R&D ; de l'autre, une intensité concurrentielle insuffisante conduit à des structures de marché concentrées où les incitations à l'innovation peuvent être faibles et place les entreprises dans des conditions favorables à l'exploitation d'un pouvoir de marché. Dans ces deux cas extrêmes, le niveau d'innovation est insuffisant et la relation théorique entre concurrence et innovation est dite en « U inversé ». De fait, les pouvoirs publics doivent tenter d'atteindre l'optimum, en jouant sur la durée de protection des brevets (voir *supra*) mais aussi en garantissant le respect d'une saine concurrence.

Big pharma et pratiques anti-concurrentielles

Si l'on considère le marché pharmaceutique dans son ensemble, les parts de marché ne correspondent pas à des positions dominantes et sont loin des seuils d'alerte des autorités de concurrence. Toutefois, un médicament étant parfois difficilement substituable à un autre, c'est au niveau de la classe thérapeutique que la concentration du marché est pertinente. À cette échelle, les grands groupes pharmaceutiques peuvent disposer d'un pouvoir de marché important et être tentés de mettre en place des stratégies anticoncurrentielles pouvant avoir des effets négatifs sur l'innovation. Deux de ces pratiques sont particulièrement pénalisantes : les *killer acquisitions* (acquisitions tueuses) et les stratégies dites *pay-for-delay* qui consistent à payer les génériqueurs pour qu'ils s'abstiennent de rentrer sur le marché et de concurrencer le princeps (les molécules de référence découvertes après un succès dans le processus de R&D).

Les mutations du secteur pharmaceutique ont conduit à une externalisation de la recherche des grands groupes vers une multitude de *start-ups* de plus petite taille, entre lesquelles la concurrence est forte. Les grandes entreprises peuvent être en situation de veille technologique et attendre de sélectionner de jeunes entreprises innovantes afin de s'associer avec elles. Toutefois, de récents travaux ont mis en évidence les incitations possibles des grandes entreprises à acquérir une

start-up avec l'objectif de tuer dans l'œuf une innovation qui menacerait leur position, d'où le nom d'acquisition tueuse. L'étude de Cunningham *et al.* (2020) montre notamment que le taux de développement diminue de 23,4 % lorsque les acquisitions portent sur des projets associés à des classes de produits similaires, que ces résultats s'observent majoritairement dans des segments de marché où la concurrence est faible et que 5 à 7 % de toutes les acquisitions de *start-ups* par des grands groupes pharmaceutiques peuvent être considérées comme des acquisitions tueuses²⁷. Cependant, Letina *et al.* (2020) suggèrent que l'interdiction de toute acquisition potentiellement mortelle pourrait avoir un effet paralysant sur l'innovation²⁸. Deux précédentes *Notes du CAE*²⁹ recommandent d'autoriser l'Autorité de concurrence à se saisir *ex post* de concentrations qui lui sembleraient douteuses même si elles ne nécessitaient pas d'autorisations préalables, traitant ainsi ces acquisitions comme des abus de position dominante. Dans le même temps, il faut se prémunir du danger de rendre plus difficile le rachat de *start-ups* par de grands groupes dans la mesure où ces rachats sont souvent l'objectif même des *start-ups* qui se voient ainsi « remboursées » des efforts de R&D consentis en l'absence de chiffre d'affaires, sans avoir besoin de passer elles-mêmes par la phase de développement. Cela permet aussi à une innovation de pouvoir être rendue disponible à une échelle beaucoup plus grande, les *big pharma* ayant une puissance de frappe financière et commerciale beaucoup plus importante.

Depuis le début des années 2000, les autorités de concurrence ont consacré des ressources considérables à la contestation et au suivi des règlements de litiges relatifs aux brevets et aux retards de paiement, notamment les pratiques de *pay-for-delay* qui représentent 31 % du nombre total des cas traités par la Commission européenne entre 2009 et 2017³⁰. Grâce à ces efforts, tous ces règlements sont signalés à la DG Concurrence et, aujourd'hui, plus de 90 % de ces règlements ne nécessitent aucun examen supplémentaire de la part des autorités de concurrence. Un obstacle important à la concurrence des génériques a ainsi été réduit.

L'importance des génériques

À la différence d'un producteur de princeps, un producteur de génériques n'a pas besoin de s'engager dans la découverte de nouveaux médicaments. Il se concentre plutôt sur l'imitation d'un médicament existant et sur sa production au coût le plus bas possible. Le coût d'entrée sur le marché pour une imitation

²⁶ Aghion P., N. Bloom, R. Blundell, R. Griffith et P. Howitt (2005) : « Competition and Innovation: An Inverted-U Relationship », *The Quarterly Journal of Economics*, vol. 120, n° 2, mai, pp. 701-728.

²⁷ Cunningham C., F. Ederer et M. Song (2020) : « Killer Acquisitions », *Journal of Political Economy*, à paraître.

²⁸ Letina I., A. Schmutzler et R. Seibel (2020) : « Killer Acquisitions and Beyond: Policy Effects on Innovation Strategies », *Université de Zurich Working Paper*, n° 358.

²⁹ Jean S., A. Perrot et T. Philippon (2019) : « Concurrence et commerce : quelles politiques pour l'Europe ? », *Note du CAE*, n° 51, mai et Bourreau M. et A. Perrot (2020) : « Plateformes numériques : réguler avant qu'il ne soit trop tard », *Note du CAE*, n° 60, octobre.

³⁰ *Rapport de la Commission européenne au Conseil et au Parlement européen application au droit de la concurrence, Application du droit de la concurrence au secteur pharmaceutique (2009-2017)*.

générique d'un médicament déjà approuvé est faible comparé au coût de développement d'une nouvelle molécule : le risque est bien moindre, puisque la sécurité et l'efficacité de la molécule originale ont déjà été établies. L'entrée des génériques sur le marché est l'un des mécanismes qui permet au prix de baisser et à la concurrence de jouer. Pour les molécules ayant de nombreux concurrents génériques, on peut s'attendre à ce que la concurrence amène le prix au niveau du coût marginal, et il n'est pas rare de voir les prix des génériques inférieurs de 25 % à ceux de la version de marque (et des baisses de prix encore plus importantes sur le marché américain). Si les génériques sont essentiels à la maîtrise des dépenses et à l'accès au soin, ils ont des effets ambivalents sur l'incitation à innover. D'une part, une protection de longue durée vis-à-vis de l'entrée des génériques est favorable à l'innovation car elle laisse espérer des profits plus élevés. Or, plus ces perspectives de profit sont élevées, plus l'incitation des entreprises à investir des sommes importantes (de recherche et de commercialisation) dans des processus incertains est forte. D'autre part, un recours aux génériques insuffisant n'exercerait qu'une faible pression concurrentielle sur les entreprises et ne les inciterait pas à maintenir leur effort d'innovation. Conformément à un tel argument, on peut penser que le faible recours de la France aux médicaments génériques (les génériques ne représentent en volume que 30 % du marché en France, tandis qu'ils représentent 81 % du marché allemand et 85 % du marché britannique)³¹ pourrait être également un élément explicatif d'une innovation moindre. Toutefois, il est nécessaire de poursuivre les travaux de recherche académique pour mieux comprendre et expliciter les liens entre concurrence, efficacité des dépenses de santé et innovation. Par exemple, des études récentes constatent qu'une augmentation de la période d'exclusivité du marché pour le premier entrant dans une classe thérapeutique est associée à une augmentation de l'entrée d'autres produits innovants dans la même classe³² ou qu'une réduction de l'exclusivité prévue diminue la probabilité de commercialiser un traitement innovant potentiel³³. Quoi qu'il en soit, l'absence de concurrence des génériques implique des dépenses pour des médicaments plus anciens qui pourraient

être plus utilement orientés vers des traitements plus récents et de meilleure qualité. Les économies réalisées pourraient également être basculées dans des fonds publics de soutien à la recherche fondamentale et appliquée.

Recommandation 8. Évaluer l'efficacité des dernières mesures visant à favoriser la substitution vers les génériques (LFSS 2019) afin de faire jouer la concurrence et de libérer le budget pour les dépenses en médicaments innovants.

Au niveau européen, le secteur pharmaceutique se caractérise, dans le même temps, par un rythme d'innovation important et des pratiques anticoncurrentielles fréquemment sanctionnées ainsi que des pratiques concurrentielles nouvelles avec les acquisitions tueuses. Cela illustre l'importance de disposer d'autorités de concurrence dotées de moyens techniques et humains suffisants et la nécessité de réfléchir à d'éventuelles évolutions du droit de la concurrence, ce qui a déjà été traité par de précédentes *Notes du CAE*³⁴.

Au total, la France souffre d'une série de dysfonctionnements dans le domaine pharmaceutique, qui lui ont fait perdre des places dans la course internationale à l'innovation. Des initiatives récentes comme la Loi pour la recherche et le 4^e volet du Programme investissement avenir (PIA) répondent aux besoins d'investir davantage dans la recherche. Il convient toutefois d'aller encore plus loin dans la réduction de la complexité du millefeuille administratif, le rapprochement du monde de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée et la meilleure exploitation des données pour tenir compte de la valeur des traitements dans la gestion économique afin de définir un socle de mesures favorables à l'innovation dans ce secteur important. ●

³¹ OCDE (2019) : *Panorama de la santé*.

³² Gilchrist D.S. (2016) : « Patents as a Spur to Subsequent Innovation? Evidence from Pharmaceuticals », *American Economic Journal: Applied Economics*, vol. 8, n° 4, pp. 189-221.

³³ Gaessler F. et S. Wagner (2019) : *Patents, Data Exclusivity, and the Development of New Drugs*, Mimeo.

³⁴ Jean, Perrot et Philippon (2019), *op. cit.* et Bourreau et Perrot (2020), *op. cit.*



**conseil d'analyse
économique**

Le Conseil d'analyse économique, créé auprès du Premier ministre, a pour mission d'éclairer, par la confrontation des points de vue et des analyses de ses membres, les choix du Gouvernement en matière économique.

Président délégué Philippe Martin
Secrétaire générale Hélène Paris

Conseillers scientifiques
Hamza Bennani, Jean Beuve,
Claudine Desrieux, Thomas Renault

Ch. d'études/Économistes
Étienne Fize, Madeleine Péron,
Loïc Baptiste Savatier

Membres Yann Algan, Emmanuelle Auriol,
Stéphane Carcillo, Gabrielle Fack, Élise Huillery,
Xavier Jaravel, Sébastien Jean, Camille Landais,
Philippe Martin, Isabelle Méjean, Anne Perrot,
Thomas Philippon, Xavier Ragot, Katheline Schubert,
Claudia Senik, Stefanie Stantcheva, Jean Tirole,
Farid Toubal

Correspondant
Dominique Bureau

Les Notes du Conseil d'analyse économique
ISSN 2273-8525

Directeur de la publication Philippe Martin
Rédactrice en chef Hélène Paris
Réalisation Christine Carl

Contact Presse Christine Carl
christine.carl@cae-eco.fr Tél. : 01 42 75 77 47