



L.I.R

Analyser, proposer, agir pour l'accès au progrès thérapeutique.

CONFIDENTIEL

# Engagements et Propositions de 15 Laboratoires Internationaux de Recherche pour la reconnaissance du progrès thérapeutique

## Plateforme stratégique du LIR (Actualisation 2005)

*Association Loi 1901 représentant 15 filiales françaises de Laboratoires Internationaux de Recherche, le LIR a pour vocation d'analyser, de proposer et d'agir pour faire avancer le progrès thérapeutique. Il soutient une politique du médicament qui tient compte de l'intérêt des patients au regard des enjeux sanitaires, économiques et sociétaux.*

---

## PLAN DU DOCUMENT

---

<b>LE LIR, UN ACTEUR ESSENTIEL DU PROGRES THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>3</b>
<b>LES PRINCIPES D' ACTIONS DU LIR</b> .....	<b>5</b>
<b>LE LIR S' ENGAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>LE LIR PROPOSE</b> .....	<b>12</b>
<b>FICHES DETAILLEES</b> .....	<b>17</b>
ENGAGEMENT POUR PROMOUVOIR LE BON USAGE DES SOINS .....	18
PROPOSITION POUR AMÉLIORER L'ÉVALUATION ET LES DÉLAIS D'ACCÈS AU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE .....	20
PROPOSITION POUR RÉALISER DES ÉVALUATIONS POST-AMM PERTINENTES DANS LES CONDITIONS OPTIMALES .....	24
PROPOSITION POUR GARANTIR L'ACCÈS DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE À L'HÔPITAL .....	26
PROPOSITION POUR FINANCER LE PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE .....	29
PROPOSITION POUR MAINTENIR UN ÉQUILIBRE ENTRE PROTECTION DE L'INNOVATION ET DÉVELOPPEMENT DU GÉNÉRIQUE .....	33
<b>ANNEXES</b> .....	<b>35</b>
ANNEXE 1 : LE LIR EN CHIFFRES .....	36
ANNEXE 2 : EVOLUTION DES DÉPENSES DE MÉDICAMENTS .....	37
ANNEXE 3 : DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE, ÉLÉMENTS DE CLARIFICATION .....	40

## LE LIR, UN ACTEUR ESSENTIEL DU PROGRES THERAPEUTIQUE

Le LIR (les Laboratoires Internationaux de Recherche), association loi 1901 représentant 15 filiales françaises de laboratoires pharmaceutiques internationaux, se positionne comme un espace d'échanges, de propositions et d'actions au service du système de soins et du progrès thérapeutique en France.

Concurrentes sur leur marché, les entreprises membres du LIR, entreprises françaises filiales d'entreprises européennes, américaines et asiatiques, présentent à ce titre une pluralité culturelle enrichissante et une grande diversité dans leurs moyens d'actions. Ces entreprises ont cependant une mission commune : découvrir et mettre au point de nouveaux médicaments apportant un progrès thérapeutique pour les patients.

### Le LIR est un acteur essentiel de la Santé Publique

Par la mise à disposition de médicaments de plus en plus performants, nos entreprises participent activement à l'amélioration de la santé des Français et au bien-être de la société. Elles apportent une réponse thérapeutique à l'ensemble des priorités de santé publique traitables par médicament telles qu'identifiées par la Loi de Santé Publique du 11 août 2004. 80% des patients traités pour un cancer le sont par un médicament du LIR ; elles mettent à disposition 86% des médicaments du sida<sup>1</sup>. Mais elles s'intéressent aussi aux pathologies plus rares avec plus de deux patients sur trois traités par un médicament issu des laboratoires du LIR (helminthiases, polynévrites, maladies démyélinisantes du système nerveux,...).

### Le LIR est un acteur clé du progrès thérapeutique de demain

L'activité et l'effort de recherche menés par nos entreprises constituent une contribution majeure aux avancées médicales et au progrès thérapeutique. Elles consacrent entre 15 et 27 % de leur chiffre d'affaires à leur activité de R&D<sup>2</sup>. Cet effort permet de proposer de nouvelles armes pour lutter contre la maladie. Concrètement, 46 % des indications en développement actif sont consacrés au cancer. Elles contribuent à hauteur de 40 % de l'ensemble des projets de recherche mondiale sur le sida et les infections virales.

<sup>1</sup> IMS Health, attractivité de la recherche du LIR / 2004. Copyright 2004 IMS Health ou ses affiliées. Tous droits réservés.  
Réédition autorisée

<sup>2</sup> Avec une moyenne en France de l'ordre de 10 %, Leem chiffres clés 2003

## Le LIR est un acteur essentiel de la politique industrielle de la France

Nos entreprises participent à la richesse nationale et à la croissance du PIB. En 2004, nos entreprises ont généré en France un chiffre d'affaires global de 9,3 milliards d'Euros<sup>3</sup> et représentent 45 % du marché du médicament remboursable<sup>4</sup>. Elles emploient 31 000 personnes dans 15 sièges sociaux, 27 unités de Recherche et Développement et 33 implantations industrielles réparties sur tout le territoire.

Du fait de cette position comme acteur essentiel dans la chaîne de production des soins et dans le contexte de la réforme de l'assurance maladie, il a semblé important aux entreprises du LIR, cette année comme l'année dernière, d'afficher à nouveau leurs engagements et leurs propositions pour une meilleure reconnaissance du progrès thérapeutique.

A partir des quatre axes stratégiques définis lors de la plateforme 2004<sup>5</sup>, ce document a pour objet de présenter la philosophie qui fonde notre action, les engagements que nous entendons prendre et les propositions qu'il nous paraît nécessaire de faire valoir.

<sup>3</sup> IMS Health, attractivité de la recherche du LIR / 2004. Copyright 2004 IMS Health ou ses affiliées. Tous droits réservés. Réédition autorisée<sup>4</sup> Données GERS ville + hôpital, 2004

<sup>4</sup> IMS Health, attractivité de la recherche du LIR - 2004. Copyright 2004 IMS Health ou ses affiliées. Tous droits réservés. Réédition autorisée

<sup>5</sup> Axe Bon usage des soins, Axe reconnaissance du progrès thérapeutique, Axe financement du progrès thérapeutique, Axe attractivité de la recherche.

## LES PRINCIPES D' ACTIONS DU LIR

Avant d'énoncer nos engagements et d'explicitier nos propositions, il convient de préciser les principes qui guident notre action et les objectifs que nous poursuivons.

### **La santé est un investissement pour notre pays**

La santé est un « bien supérieur » auquel chacun d'entre nous est naturellement attaché et nous sommes fiers des avancées auxquelles nos entreprises et nos collaborateurs contribuent. La santé est aussi et surtout un investissement qui permet d'améliorer le niveau de bien-être de la population et qui concourt aujourd'hui à l'amélioration de l'espérance et des conditions de vie, et au développement économique. Les progrès thérapeutiques proposés par les médicaments ont joué un rôle essentiel dans cette évolution, du fait de l'amélioration de la prise en charge médicale de nombreuses pathologies. Il reste néanmoins de nombreux besoins de santé aujourd'hui insuffisamment, voire non satisfaits, et qui sont de véritables défis pour la recherche dans nos entreprises<sup>6</sup>.

### **Le progrès thérapeutique doit être reconnu comme un processus d'élaboration continu, inscrit dans la durée, où le progrès médical est le résultat de découvertes entièrement nouvelles mais aussi la somme d'innovations successives.**

Par exemple, les antibiotiques ont révolutionné la prise en charge des maladies infectieuses. Or depuis la découverte de la pénicilline en 1940, ce sont des découvertes constantes qui ont permis de traiter plus largement les infections, de privilégier la dispensation orale, de prendre en charge les personnes en ville et non plus à l'hôpital. Ainsi tout en augmentant la qualité de la prise en charge, la somme de chacun de ces développements a permis de mieux maîtriser les traitements et d'en réduire les coûts globaux de prise en charge de la pathologie.

### **Les nouveaux traitements doivent être mis à disposition des patients dans un délai court, respectant la directive européenne du médicament**

L'accès au progrès thérapeutique est essentiel au regard des attentes des patients qui souhaitent légitimement avoir à leur disposition, le plus rapidement, les meilleurs traitements existants. En effet, la recherche progresse, mais de nombreuses avancées tardent à être mises sur le marché français. Que ce soient les rapports du CEPS 2003, ou celui d'IMS en janvier 2005<sup>7</sup>, ils montrent tous que le temps entre l'Autorisation de Mise sur le Marché et la commercialisation est encore trop important et que la France n'est pas suffisamment performante par rapport aux autres pays européens : 303 jours en moyenne pour des produits non génériques en France contre un temps maximum de 180 jours fixés par la Directive européenne<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> Sur les 18 000 pathologies recensées par l'OMS, 12 000 n'auraient aujourd'hui pas de traitement satisfaisant.

<sup>7</sup> Patients Wait Indicator, Janvier 2005, IMS Global Consulting

<sup>8</sup> Comité Economique des Produits de Santé Rapport d'activité 2003, juillet 2004

### **L'innovation thérapeutique doit être rémunérée à un juste prix afin de reconnaître et encourager l'effort de recherche et développement**

Le LIR soutient le principe que le prix d'un nouveau médicament dépend de la valeur médicale qu'il crée, par rapport aux thérapeutiques existantes. L'évaluation scientifique de cette valeur médicale doit reposer sur des critères robustes, pérennes et stables afin de guider le processus de développement des médicaments. Dans un légitime souci de maîtrise des dépenses de santé, cette politique n'est bien sûr possible qu'à la condition que des économies soient parallèlement recherchées dans le système de santé et que chacun des acteurs soit responsabilisé.

### **Un système efficient doit garantir le financement de l'innovation**

La croissance relative des financements collectifs liés aux médicaments répond à la demande des patients et à l'évolution de leurs besoins. Par conséquent, la maîtrise de cette demande nécessite de s'assurer que la consommation est légitime et correspond aux référentiels de bonne pratique, évitant les consommations inappropriées. C'est pourquoi, les actions en faveur du renforcement du bon usage des soins peuvent aussi garantir que chaque euro dépensé ait la meilleure efficacité médico-économique pour la société. Cette optimisation qualitative du recours aux médicaments est seule à même de permettre le financement des nouveaux progrès thérapeutiques résultant des efforts de recherche de nos laboratoires.

## **COMPTE TENU DE CES PRINCIPES D' ACTIONS :**

### **Le LIR est un acteur engagé de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé**

Les dépenses de santé étant pour leur plus grande part financées par la collectivité, les pouvoirs publics ont la responsabilité du bon usage de ces fonds et de l'équilibre des comptes de l'assurance maladie par une gestion efficiente du système de santé. Les entreprises du médicament contribuent pour près de la moitié aux économies escomptées par la Réforme alors qu'elles représentent 16,8 % des dépenses de l'assurance maladie<sup>9</sup>. C'est dans cet esprit que le LIR a décidé de s'engager dans un projet « **Bon Usage des Soins** » afin d'apporter sa contribution à l'établissement d'une méthode efficace de diffusion des référentiels de bonnes pratiques cliniques élaborés par les autorités de santé et les sociétés savantes auprès des professionnels de soins.

### **Le LIR construit des relations avec le corps médical dans une démarche scientifique et de qualité**

Les entreprises du LIR s'engagent à la mise en place du nouveau code de promotion de l'EFPIA<sup>10</sup> applicable à l'ensemble des entreprises du médicament fin 2005 et à assurer le respect des règles éthiques dans leurs relations avec les professionnels de santé, notamment dans l'organisation de manifestations scientifiques.

### **Le LIR souhaite clairement instaurer avec les pouvoirs publics des relations basées sur la confiance réciproque, la collaboration et le partenariat**

L'intérêt commun de la collectivité et de nos entreprises est la poursuite du cercle vertueux de l'innovation afin de mieux soigner et guérir les souffrances. Comportant des membres au

<sup>9</sup> Etude Bipe pour le LIR, mai 2005

<sup>10</sup> EFPIA : European Federation Pharmaceutical Industries and Associations

Conseil Stratégique des Industries de Santé auprès du Premier Ministre, les entreprises du LIR se félicitent par ailleurs de la volonté des pouvoirs publics de renforcer l'attractivité de notre pays et de favoriser l'innovation. Elles souscrivent à la vision commune des enjeux stratégiques et aux orientations et décisions opérationnelles, mais resteront vigilantes quant aux modalités d'actions. Nous encourageons la poursuite du dialogue et de la réflexion commune Etat – Industries pour faire reconnaître l'importance stratégique du médicament pour l'économie française<sup>11</sup>.

## EN CONCLUSION

En tant qu'entreprises de recherche, il est primordial que le progrès thérapeutique soit pleinement reconnu, sous toutes ses facettes, qu'il s'agisse de l'amélioration de la morbidité, de la qualité de vie du patient ou de gains économiques potentiels. Cette notion incrémentale et multifactorielle de l'innovation est au cœur de notre métier et sa prise en compte par les instances d'évaluation et de remboursement/prix conditionne l'équilibre de nos entreprises et le progrès médical en général.

Notre souhait est de continuer à entretenir avec les pouvoirs publics et les autorités de santé des relations basées sur la confiance réciproque, la collaboration et le partenariat et qu'à ce titre nous adhérons pleinement à la politique conventionnelle et à toute démarche de qualité qui ne peut que conforter la crédibilité de nos entreprises.

Politique de reconnaissance du progrès thérapeutique, amélioration des délais d'évaluation, engagement dans le renforcement du bon usage des soins et dialogue permanent dans la transparence et l'équité, voilà des enjeux essentiels à la fois pour nos entreprises de recherche mais aussi et surtout pour l'attractivité de la France.

Les propositions plus détaillées qui suivent ont pour objectif de réunir entreprises et décideurs publics autour d'une stratégie qui inscrive résolument notre pays dans cette direction.

<sup>11</sup> La pharmacie française génère quelques 38 milliards d'euros de chiffre d'affaires chaque année, emploie plus de 100 000 salariés et dégage près de 3 milliards d'euros d'excédent commercial.

## LA PLATEFORME STRATEGIQUE DU LIR

Pour renforcer cet esprit de partenariat, le LIR et ses entreprises ont pris trois engagements :

- Promouvoir le Bon usage des soins
- Assurer la transparence des résultats des études scientifiques
- Poursuivre l'effort de recherche et développement et renforcer le développement clinique.

Mais nos entreprises ne pourront poursuivre leur activité et leur développement que si les propositions suivantes sont prises en compte :

- Améliorer l'évaluation des médicaments
- Améliorer les délais d'accès au progrès thérapeutique
- Réaliser des évaluations post-AMM pertinentes dans des conditions optimales
- Garantir l'accès de l'innovation thérapeutique à l'hôpital
- Financer le progrès thérapeutique
- Maintenir un équilibre entre protection de l'innovation et développement du générique

*Des fiches détaillées sur ces engagements et propositions vous sont présentées en annexe de ce document.*

## LE LIR S'ENGAGE (Synthèse des engagements)

### 1. Engagement pour promouvoir le bon usage des soins

#### Objectifs

- Renforcer le bon usage des soins en favorisant l'appropriation par les professionnels de santé des recommandations pour la pratique clinique issues des autorités compétentes, grâce à la mobilisation des expertises et des ressources des laboratoires du LIR.
- Créer les conditions d'une collaboration basée sur la transparence et l'implication de l'ensemble des laboratoires du LIR pour favoriser une prescription de qualité de nos médicaments.

#### Actions mises en place

- Concevoir et lancer une démarche pilote fondée sur la promotion des recommandations des autorités de santé par les réseaux de visite médicale (asthme et migraine en juin 2005).
- Si cette expérimentation s'avère positive en termes d'impact sur les pratiques médicales, élargir cette expérimentation à d'autres pathologies, à d'autres professionnels de santé et, sur la base du volontariat, à l'ensemble des entreprises du médicament.

#### Bénéfices attendus

- Un impact en termes d'amélioration de la prise en charge par la réduction des situations d'usage inapproprié tout en permettant aux patients qui en ont besoin de bénéficier du meilleur niveau de soins<sup>12</sup>.
  - Une meilleure prescription des antidépresseurs pourrait :
    - réduire de 20 % le nombre de patients traités inutilement,
    - dépister, diagnostiquer et traiter les patients qui le nécessitent,
    - garantir la juste durée de traitement des patients atteints d'une dépression majeure ce qui diminuerait très fortement les risques de rechute par définition plus graves, et d'hospitalisation.
  - Dans l'asthme, une meilleure éducation du patient, un meilleur suivi de la pathologie par les professionnels de santé, passant par une meilleure connaissance de la maladie, de sa prise en charge et des recommandations de bonnes pratiques peut se traduire par une réduction de 70 % des hospitalisations pour crise d'asthme aiguë grave<sup>13</sup>.
- L'implication, en réponse aux attentes des autorités, des industriels de la pharmacie à la maîtrise des dépenses de santé.

<sup>12</sup> Exemple dans l'asthme avec 65 % des malades qui ne sont pas dépistés, le diabète, la dépression où 50 % des dépressions symptomatiques ne font l'objet d'aucun traitement,... Évaluation des besoins médicaux en France liés à 18 pathologies majeures ; Besoins médicaux liés à trois familles de pathologies traitées en ville : quelles réalités ?, études réalisées par le LIR et le LEEM, 2001

<sup>13</sup> Coût des hospitalisations évitables pour crise d'asthme aiguë grave. Une étude prospective française à propos de 169 cas, CRESGE, 2004

## 2. Engagement pour assurer une transparence des résultats des études scientifiques

### Objectif

- Fournir l'information la plus claire, la plus complète et la plus précise aux décideurs publics, aux professionnels de santé et à la population sur les résultats des études scientifiques menées par nos laboratoires tant au cours du développement de nouvelles molécules qu'après leur mise sur le marché.

### Action mise en place

- Dans le cadre d'un engagement mondial, les laboratoires du LIR comme l'ensemble des entreprises du médicament ont pris l'engagement de publier toutes leurs études cliniques pour les rendre aisément accessibles sur Internet.

### Bénéfice attendu

- Une plus grande confiance des patients et des acteurs de santé dans les résultats des essais cliniques et dans les processus de découverte et de conception d'un médicament, assortie d'une mise en garde liée au risque de confusion dû au fait qu'un médicament ne doit pas être évalué en fonction d'un seul essai mais à partir des données de plusieurs essais.

## 3. Engagement pour poursuivre l'effort de Recherche et Développement et renforcer le développement clinique

### Objectifs

- Poursuivre notre effort en Recherche et Développement au service des besoins de santé pour nous permettre de continuer à proposer aux professionnels de santé et aux patients des traitements innovants.
- Créer les conditions optimales d'émergence de partenariats public - privé au sein de pôles de compétitivité
- Donner une place importante à l'Europe et à la France pour les essais cliniques de phases II et III dans des domaines thérapeutiques majeurs.

### Mesures

Dans le cadre des travaux du CSIS, le gouvernement français s'est engagé à renforcer l'attractivité de la France. Les engagements pris devraient permettre aux entreprises du LIR de :

- Mieux défendre le développement de leur activité actuelle et attirer avec plus de succès de nouveaux investissements de R&D
- Favoriser des partenariats Public – Privé au sein de pôles de compétitivité
  - Fondés sur la base de projets clairement définis, dans une perspective de collaboration moyen - long terme, avec pour chaque étape définie dans le temps, une description des livrables à fournir et des bénéfices attendus pour chaque partenaire (indicateurs mutuels de succès)

- Fondés sur la communication et l'échange d'information comme de personnel,
- Conjuguant de façon optimale les moyens industriels, les plates-formes technologiques et la recherche fondamentale.
- Favoriser la participation française dans les essais cliniques<sup>14</sup> :
  - Développer une culture « développement » du corps médical par une formation initiale et continue adaptée (diplôme universitaire et inter-universités).
  - Faciliter les aspects logistiques de réalisation des études en milieu hospitalier, la vitesse de mise en place des programmes de développement clinique et favoriser la mise en place de réseaux d'investigateurs.
- Faciliter l'émergence de pôles d'expertise : à partir des priorités de santé publique, définir les pôles d'excellence associant moyens techniques, compétences scientifiques et médicales, plates-formes techniques, masses critiques en termes de population d'études, afin de permettre le développement des interactions pré-clinique / clinique précoce et l'interface entre développement clinique et utilisation en pratique médicale courante.

#### **Bénéfices attendus**

- Une opportunité pour le développement de la recherche publique et privée, une des conditions essentielles de la compétitivité à long terme de la France.
- Une opportunité de dynamiser la recherche au travers de partenariats publics-privés, autour de projets concrets et d'objectifs communs.
- Une opportunité d'augmenter la part des essais cliniques réalisés en France par les industries du médicament pour :
  - améliorer la possibilité offerte aux patients français d'avoir accès à des médicaments innovants,
  - augmenter l'emploi dans la R&D des laboratoires ou des sociétés de recherche sous contrat basés sur le territoire,
  - améliorer la présence de la France dans le tissu scientifique international.

<sup>14</sup> La France, territoire majeur pour les essais cliniques, montre des signes préoccupants de déclin (chute de 5 à 10% des études de phases II et III, augmentation du nombre des dossiers d'enregistrement de nouvelles entités qui ne contiennent pas de données françaises), *Thérapie* Mai 2001.

## LE LIR PROPOSE

### (Synthèse des propositions)

#### 1. Proposition pour améliorer l'évaluation des médicaments

##### Objectifs

- Améliorer la lisibilité du processus d'évaluation des médicaments tant au regard de la durée de ce processus que pour rendre incontestable le bien fondé des décisions qui en sont issues.
- Reconnaître la réalité des progrès thérapeutiques incrémentaux.

##### Recommandations

- Au niveau de la procédure d'évaluation :
  - Renforcement des moyens de la Commission de la Transparence.
  - Systématisation du recours à un collège d'experts extérieurs en particulier pour des produits de haute technologie ou des pathologies complexes.
  - Anticipation de l'instruction du dossier par la Commission de la Transparence avant l'AMM effective en France en faisant démarrer l'intervention de la Transparence dès l'avis final du CHMP (procédure de dépôt anticipé proposé par le CSIS).
  - Organisation d'échanges entre l'entreprise, les experts et la Commission de la Transparence lors de l'instruction du dossier.
  - Prise en compte du point de vue des patients dans les travaux de la Commission de la Transparence.
- Au niveau des critères d'évaluation :
  - Reconnaissance du caractère incrémental et multifactoriel du progrès thérapeutique
  - Révision des critères de reconnaissance de l'Amélioration du Service Médical Attendu (ASMA) et Rendu (ASMR) par la Commission de la Transparence, en lien avec la Haute Autorité de Santé.
- Au niveau de la définition de la population cible :
  - Documenter les données scientifiques ayant permis de définir la population cible.

##### Bénéfices attendus

- Une stabilité des critères utilisés par la Commission de Transparence, point clé lorsque l'on sait que le développement d'un médicament dure dix ans.
- Une meilleure compréhension des avis de la Commission de la Transparence sur le plan international.
- Un renforcement des moyens scientifiques nécessaires pour respecter les délais d'instruction des dossiers fixés par la Directive Européenne.

## 2. Proposition pour améliorer les délais d'accès au progrès thérapeutique

### Objectifs

- Mettre plus rapidement à disposition des patients les nouvelles molécules à fort potentiel de progrès thérapeutique.
- Respecter la directive européenne sur les délais : 180 jours maximum.

### Recommandations

- Créer une procédure accélérée en Commission de la Transparence en cohérence avec celle existant à l'EMA.
- Permettre une mise à disposition et une prise en charge accélérées pour les cas particuliers de molécules à fort potentiel thérapeutique - mais dont la valeur ajoutée ne peut être totalement démontrée qu'après des études en situation réelle de traitement. Dans ce cadre, un premier prix de niveau européen serait accepté pour une période probatoire, avec le CEPS. Le SMR et l'ASMA seraient évalués rapidement, et l'évaluation de l'ASMR serait effectuée a posteriori sur la base des données collectées en situation réelle de traitement. Les conditions économiques définitives seraient arrêtées lorsque l'avis de la Commission de la Transparence serait définitivement établi. Pour ces cas particuliers, des mécanismes de partage de risque doivent pouvoir être négociés afin de permettre l'accès plus rapide et avec des conditions économiques acceptables.

### Bénéfice attendu

- Une mise à disposition des patients plus rapide, pour certains produits à fort potentiel de progrès thérapeutique, selon des conditions économiques révisables, fondées sur un partenariat renforcé entre l'industriel et les autorités, le CEPS conservant un droit d'opposition. La révision rétroactive serait fondée sur une évaluation en pratique médicale réelle. Cette mesure nécessite un avenant à l'accord-cadre du 13 juin 2003 conclu entre les entreprises du médicament et le CEPS.

## 3. Proposition pour réaliser des évaluations post-AMM pertinentes dans des conditions optimales

### Objectifs

- Conduire des études post-AMM pour mieux cerner les effets de certains médicaments dans des conditions réelles d'utilisation.
- Encourager le développement de bases de données publiques et privées sur l'utilisation des médicaments en pratique réelle.

### Recommandations

- Clarifier le rôle des différentes instances (HAS, EMA/AFSSAPS, DGS, CEPS) dans la gestion des études post-AMM. Il nous semble prioritaire à court terme qu'une instance unique, regroupant l'ensemble des acteurs, existe afin de décider, pour chaque médicament, et en concertation nécessaire avec le laboratoire concerné, du plan de management

du risque et d'évaluation post-AMM du médicament. Il sera néanmoins nécessaire de créer un processus qui ne retarde pas l'accès au médicament.

- Elaborer un cahier des charges conjoint entre l'industriel et l'autorité compétente, avec un objectif clairement défini, les résultats servant à améliorer les conditions de prise en charge des patients et à optimiser les stratégies de soins. Une fois qu'un partenariat est établi, envisager les co-financements public-privé et mettre en oeuvre les dispositions de l'article 6 de l'accord-cadre du 13 juin 2003.
- Ce processus ne doit en aucun cas retarder l'accès au marché du médicament et devrait donc débiter dès l'obtention de l'AMM pour se terminer en même temps que l'avis de la Commission de Transparence.

#### **Bénéfice attendu**

- Une évaluation permettant d'améliorer les conditions de prise en charge des patients et optimiser les stratégies de soins.

## **4. Proposition pour garantir l'accès de l'innovation thérapeutique à l'hôpital**

#### **Objectifs**

- Maintenir, pour les innovations thérapeutiques à l'hôpital, un accès au marché rapide et garantir des modalités de financement appropriées.
- S'inscrire dans les dispositions de l'accord-cadre hôpital signé en 2004, mais rester tous vigilants quant à l'esprit de sa mise en oeuvre, notamment l'évaluation du progrès thérapeutique et les délais entre l'AMM et la mise à la disposition aux patients.

#### **Recommandations**

- Au stade de l'ATU :
  - Maintenir le régime réglementaire et économique des ATU.
  - Clarifier les règles d'attribution des ATU.
  - Assurer la continuité et la transparence du financement des produits sous ATU notamment pour les produits réservés à l'usage hospitalier.
- Au stade de l'AMM :
  - Réduire les délais d'accès au marché en déclenchant et facilitant l'évaluation du dossier de Transparence dès l'avis positif du CHMP comme l'a proposé le CSIS.
  - Mettre en place la procédure permettant l'inscription sur la liste des produits facturables en sus de la T2A dès l'obtention de l'AMM en cohérence avec la procédure d'inscription sur la liste rétrocession.
  - Assurer la continuité et la transparence du financement des produits innovants en rendant concomitante la publication au J.O. de l'Agrément Coll. et du tarif de responsabilité, au plus tard 180 jours après l'avis positif du CHMP.
  - Assurer la diffusion des bonnes pratiques et garantir le bon usage des produits innovants destinés à l'Hôpital.

#### **Bénéfice attendu**

- Une mise à disposition plus rapide des molécules innovantes à l'hôpital et la continuité des soins.

## 5. Proposition pour financer le progrès thérapeutique

L'étude BIPE et IMS pour le LIR<sup>15</sup> démontre que la croissance du marché pharmaceutique, liée à des paramètres démographiques et à la demande de nouveaux traitements est comprise entre 3 et 5 %, en tenant compte du développement des génériques. Compte tenu de la volonté politique de maintenir l'ONDAM à 1% et de notre contribution actuelle aux économies, il nous paraît essentiel d'accélérer certaines réformes majeures impliquant l'ensemble des acteurs de la chaîne des soins.

### Objectif

L'objectif que nous poursuivons est d'envisager avec l'ensemble des acteurs concernés par la totalité de la chaîne de production des soins, de nouvelles pistes de financement et d'économies afin d'investir dans le progrès thérapeutique dans un contexte à la fois de maîtrise des dépenses de santé et d'augmentation de la demande de biens et services de santé par la population générale.

### Recommandations

- Stabiliser les modalités de régulation économique actuellement en vigueur, et renoncer à des mesures incompatibles avec le modèle de R&D de l'industrie. A ce titre, le prix de référence par classe thérapeutique (ou appelé TFR par classe) est incompatible avec la reconnaissance du progrès thérapeutique. En effet, ce mécanisme raccourcit la durée de vie du médicament suivant le 1er entrant. Le modèle s'oppose totalement au progrès thérapeutique : dans de nombreuses classes, la première molécule n'est pas le meilleur médicament de la classe (par exemple les statines, les anti-dépresseurs).
  - La recherche sur des molécules progresse en parallèle. Les aléas du développement créant ensuite des délais différents.
  - Le laboratoire recherche constamment une amélioration du ratio bénéfique/risque par rapport au 1er entrant.
  - La concurrence stimule la recherche et la croissance.Un tel système détournerait la recherche, le développement clinique, l'expertise y compris les activités d'enregistrement de la France vers d'autres pays et serait contradictoire avec les recommandations récentes du CSIS.
- Mobiliser plus fortement les économies liées à l'expiration des brevets des médicaments innovants en proposant des prix de génériques plus compétitifs, basés sur une plus grande cohérence européenne, à l'instar de ceux des innovations.
- Créer en France, progressivement, les conditions de développement d'un marché de l'automédication responsable.
- Optimiser le circuit de distribution du médicament.

### Bénéfice attendu

- Une mobilisation de nouvelles formes d'économies permettant un investissement accru dans l'innovation des biens de santé. Une mise en cohérence européenne des prix des génériques, associée à une optimisation des coûts de distribution et un renforcement de l'automédication et de la responsabilisation des patients devraient permettre de financer l'effet qualité-structure lié au progrès thérapeutique, dès lors que sa rémunération est juste, et sa diffusion fondée sur le bon usage effectif et systématique. Nous avons

identifié un **potentiel d'économies de 2,4 Mds€**, sans diminuer la qualité des soins. Ces économies pourront ainsi soit réduire le déficit de notre système de santé, soit être réinvesties dans des soins plus efficaces, y compris de nouvelles thérapeutiques apportant un bénéfice thérapeutique.

## 6. Proposition pour maintenir un équilibre entre protection de l'innovation et développement du générique

### Objectif

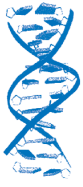
- Assurer les droits de propriété intellectuelle de nos molécules pendant toute la durée de protection conférée par les brevets et leurs extensions, droit constitutionnel fondamental qu'il convient de respecter tant que le médicament n'est pas dans le domaine public.

### Recommandations

- Mettre en place un registre des brevets accessible aux tiers intéressés, le Registre des Brevets des Médicaments (« RBM »).
- Permettre au laboratoire titulaire du médicament princeps ainsi qu'au laboratoire générique d'engager des procédures juridiques le plus tôt possible.
- Faire respecter les droits de propriété intellectuelle du titulaire pendant toute la période du brevet ; leur violation doit permettre la suspension de la commercialisation dans l'attente de la clarification des droits.

### Bénéfice attendu

- Une mise à disposition de l'information sur les droits de propriété intellectuelle des médicaments, permettant notamment de mieux informer les pharmaciens quant aux conditions légales de substitution d'une spécialité générique à un produit breveté.



L.I.R

Analyser, proposer, agir pour l'accès au progrès thérapeutique.

CONFIDENTIEL

# FICHES DÉTAILLÉES

## Engagement pour promouvoir le Bon Usage des Soins

### Exposé des motifs

En tant qu'acteurs responsables et conscients de la nécessité de valoriser leurs médicaments par une prescription de qualité, les entreprises du LIR souhaitent, dans une démarche proactive et transparente vis-à-vis des pouvoirs publics et des professionnels de santé, s'investir dans la promotion des recommandations de bon usage des soins issues des autorités compétentes.

Les entreprises du médicament, par leur proximité des prescripteurs et leur expérience de la communication médicale, constituent un opérateur de choix dans la diffusion de ces recommandations. En particulier, les réseaux de visite médicale et les programmes de FMC représentent des vecteurs appropriés pour faire connaître les recommandations aux prescripteurs. Elles peuvent aussi mettre à disposition leur expertise sur les pathologies pour lesquelles les industries de santé proposent des solutions thérapeutiques. En effet, certaines études montrent qu'une meilleure connaissance de la maladie, de sa prise en charge et des recommandations de bonnes pratiques par les professionnels de santé se traduisent par une meilleure prise en charge des patients<sup>1</sup>.

Une étude qualitative réalisée par l'Institut Chetochine<sup>2</sup> montre que la grande majorité des médecins interrogés ont eu une présentation ou ont reçu des recommandations sur les bonnes pratiques cliniques (en général par l'ANAES ou lors d'une formation médicale) et la plupart les estiment utiles. Mais ils reconnaissent aussi qu'elles sont difficiles à utiliser car complexes et déconnectées de leur pratique quotidienne. Et qu'aucune source d'information existante ne vise à les clarifier. C'est pourquoi, une majorité d'entre eux seraient favorables à ce que les laboratoires s'investissent dans une démarche de promotion de ces recommandations par la visite médicale. Le but n'étant pas pour le délégué médical de se substituer aux autorités compétentes ou de prétendre disposer d'un savoir médical, mais plutôt de rendre service aux médecins en leur diffusant, dans le temps de la visite, un document synthétisant de manière pédagogique les recommandations issues de l'organisme officiel.

### Objectifs

- Renforcer le bon usage des soins en favorisant l'appropriation par les professionnels de santé des recommandations pour la pratique clinique issues des autorités compétentes, grâce à la mobilisation des expertises et des ressources des laboratoires du LIR.
- Créer les conditions d'une collaboration basée sur la transparence et l'implication de l'ensemble des laboratoires du LIR pour favoriser une prescription de qualité de nos médicaments.

<sup>1</sup> Coût des hospitalisations évitables pour crise d'asthme aiguë grave. Une étude prospective française à propos de 169 cas, étude CRESGE pour le LIR, 2004

<sup>2</sup> Etude auprès de 100 médecins généralistes sur la diffusion des recommandations de bonnes pratiques cliniques, Institut Chetochine pour le LIR, mars 2005

## Actions mises en place

- Concevoir et lancer une démarche pilote fondée sur la promotion des recommandations des autorités de santé par les réseaux de visite médicale :
  - Proposer aux professionnels de santé un document pédagogique synthétisant les recommandations de bonnes pratiques cliniques. Le support sera identique quel que soit le laboratoire intervenant.
  - Faire valider l'ensemble des documents remis au médecin par l'autorité compétente. Cibler sur les pathologies chroniques qui bénéficient de recommandations actualisées.
  - Evaluer l'impact de cette diffusion sur les médecins visités en termes de meilleure connaissance des recommandations et d'amélioration de leurs pratiques, et d'amélioration de la prise en charge des patients.
- Si cette expérimentation s'avère positive en termes d'impact sur les pratiques médicales, élargir cette expérimentation :
  - À d'autres pathologies qui bénéficient d'une recommandation de bonnes pratiques cliniques actualisées.
  - Sur la base du volontariat, à l'ensemble des entreprises du médicament intéressé par la démarche.
  - À d'autres professionnels de santé (pharmaciens, sages femmes, dentistes,...)

Les laboratoires participants s'inscrivent ainsi dans une démarche pérenne de diffusion des recommandations de bonnes pratiques cliniques, en concertation avec les autorités compétentes.

## Calendrier

- Dans un premier temps, l'expérimentation concernera les deux pathologies Asthme et Migraine. Le lancement est prévu en juin 2005 mobilisant 1 réseau de visiteurs médicaux par laboratoire concerné par la pathologie :
  - Pour l'asthme : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Schering-Plough
  - Pour la migraine : AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Pfizer
- Au bout de 8 mois, un bilan sera réalisé par un évaluateur externe, afin de mesurer la pertinence de l'opération.
- Si le pilote s'avère positif, d'autres pathologies seront lancées dès 2006, dès l'actualisation des recommandations : diabète type 2, dyslipidémies, épilepsie, dépression,...

## Proposition pour améliorer l'évaluation et les délais d'accès au progrès thérapeutique

### Exposé des motifs

Le système actuel d'évaluation des médicaments repose sur la Commission de la Transparence. L'existence d'une telle commission et les principes de son fonctionnement sont considérés comme relativement positifs. La gradation en 5 niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) se fait selon le degré d'innovation relatif attribué à une nouvelle molécule versus les autres molécules dans le même domaine thérapeutique.

Les modifications récemment apportées par les Pouvoirs Publics à la composition et au fonctionnement de la Commission de la Transparence marquent le souci des Autorités d'améliorer les conditions d'évaluation des médicaments en France.

Au total, dans son principe, le système français apparaît comme l'un des plus élaborés parmi les pays occidentaux.

Pour autant, deux critiques majeures doivent être adressées au système actuel :

- **Les décisions prises par la Commission de la Transparence relatives à l'ASMR apparaissent aux laboratoires comme souvent peu compréhensibles et non homogènes**  
Ces décisions semblent parfois reposer sur une absence de méthodologie bien définie et une conception trop stricte de l'innovation. Les critères servant de base aux décisions ne sont pas suffisamment clairs et reproductibles pour l'ensemble des produits. L'examen attentif et comparé des décisions de la Transparence peut laisser penser que la « jurisprudence » de la Commission n'est pas stable et que des situations comparables font l'objet d'appréciations non identiques.
- **Les délais d'évaluation des médicaments ne sont pas acceptables**  
Sur ce plan-là, la France est en retard par rapport aux autres pays européens. Avec une durée moyenne d'analyse des dossiers pour les 24 nouvelles molécules autorisées en 2001 de 16,4 mois, les nouveaux médicaments sont disponibles en France avec retard et bien souvent après la Grande-Bretagne et l'Allemagne<sup>3</sup>. La dernière étude d'IMS<sup>4</sup> confirme la mauvaise position de la France en Europe avec 457 jours (à comparer à : Italie, 327 – Espagne, 250 - Allemagne et Royaume Uni, 0). Si on prend le dernier rapport d'activité du CEPS<sup>5</sup>, on note une amélioration avec un délai moyen total de 216 jours (réduction de l'ordre de 10% par rapport à 2002). Néanmoins, ce délai moyen comprend le traitement des dossiers de médicaments génériques (119 jours en moyenne contre 135 en 2002) et celui des médicaments non génériques. Ce dernier est 2,5 fois plus long à 303 jours en moyenne. Par conséquent, le délai constaté en France ne respecte toujours pas la directive européenne qui fixe un temps maximum de 180 jours entre la demande de remboursement et l'arrivée effective du médicament sur le marché national.

<sup>3</sup> Leem, avancées thérapeutiques 2002

<sup>4</sup> Patients Wait Indicator, Janvier 2005, IMS Global Consulting

<sup>5</sup> Comité Economique des Produits de Santé Rapport d'activité 2003, juillet 2004

Ces délais excessifs pénalisent les patients dont l'accès aux nouveaux traitements se voit ainsi retardé. Pour les industriels, la durée d'exploitation des molécules issues de leur effort de R&D se voit réduite des deux côtés : au départ du fait des retards de commercialisation, à la fin du fait de l'arrivée extrêmement rapide de génériques lors de la perte du brevet.

La procédure de dépôt de prix récemment introduite en France a permis pour les quelques molécules qui en ont bénéficié d'accélérer la mise à disposition du nouveau traitement. Mais cette procédure a pour l'instant un caractère trop restreint.

Par ailleurs, pour certains médicaments à fort potentiel de progrès thérapeutique, il n'est pas toujours possible de répondre à des questions fondamentales sur les effets à long terme ou sur l'impact de santé publique. En revanche, les données cliniques obtenues lors du développement laissent apparaître que ces médicaments ont un fort potentiel thérapeutique. Retarder ou empêcher leur mise à disposition entraîne un risque important de pertes de chance pour les patients.

## Objectifs

- Améliorer la lisibilité du processus d'évaluation des médicaments tant au regard de la durée de ce processus que pour rendre incontestable le bien fondé des décisions qui en sont issues.
- Reconnaître la réalité des progrès thérapeutiques incrémentaux.
- Mettre plus rapidement à disposition des patients les nouvelles molécules à fort potentiel de progrès thérapeutique.
- Respecter la directive européenne sur les délais : 180 jours maximum.

## Recommandations pour améliorer l'évaluation des médicaments

### • **AU NIVEAU DE LA PROCEDURE D'EVALUATION**

#### **1. Renforcer les moyens de la Commission de la Transparence**

Le raccourcissement indispensable des délais de fonctionnement de la Commission de la Transparence pour respecter le délai de 90 jours dépend en grande partie des moyens qui lui sont attribués. Cette question concerne à la fois :

- Les ressources humaines nécessaires à l'instruction technique des dossiers pour préparer le travail de la commission. Il apparaît anormal que certaines disciplines majeures au regard des pathologies qu'elles représentent ne soient pas représentées à la Commission de la Transparence. C'est notamment le cas de la cancérologie dont on rappelle qu'elle constitue l'une des priorités majeures de santé publique tant au regard des indicateurs de mortalité qu'au regard des intentions affichées par les plus hautes instances de l'Etat.
- Le recours systématique à un collège d'experts extérieurs en particulier pour les produits de haute technologie ou des pathologies complexes.
- Les conditions de rémunération des experts extérieurs sollicités.
- La capacité des membres de la commission à se réunir plus souvent pour traiter plus rapidement l'ensemble des dossiers qui lui sont soumis.

## **2. Anticiper l'instruction du dossier par la Commission de la Transparence avant l'AMM effective en France en faisant démarrer l'intervention de la Transparence dès l'avis final du CHMP (procédure de dépôt anticipé proposé par le CSIS)**

Une telle proposition devrait permettre de réduire le délai entre l'obtention de l'AMM et l'avis de la Transparence.

## **3. Organiser des échanges entre l'entreprise, les experts et la Commission de la Transparence lors de l'instruction du dossier**

A l'heure actuelle, l'industriel n'a pas véritablement l'opportunité d'échanger avec les membres de la Commission de la Transparence sur les dossiers soumis. La procédure d'audition qui peut être sollicitée en cas de contestation de la première évaluation ne peut pas être considérée comme satisfaisante.

Nous proposons donc que des échanges entre l'entreprise, les experts et la Commission puissent être proposés pour mieux envisager les différentes perspectives dans l'utilisation future du produit. À cet égard, le mode de fonctionnement du comité économique qui ne prend de décision qu'après un dialogue approfondi entre l'entreprise et le Président ou l'un des membres du comité doit être considéré comme exemplaire. Cette proposition est susceptible de réduire le sentiment qu'ont les industriels face à certaines décisions où la « jurisprudence » est « mouvante » et les critères insuffisamment précis.

## **4. Mieux prendre en compte le point de vue des patients dans les travaux de la Commission de la Transparence**

Les patients sont susceptibles d'apporter des éclairages intéressants sur l'apport des nouvelles molécules notamment au regard de la facilité d'emploi et de l'observance, critères auxquels ils sont sans doute plus attentifs que les experts en santé. Il convient de définir les modalités de participation des patients à ces travaux à côté des experts médicaux.

### **• AU NIVEAU DES CRITERES D'EVALUATION**

#### **1. Reconnaître le caractère incrémental et multifactoriel du progrès thérapeutique**

Comme le montre l'étude réalisée par OHE<sup>6</sup>, l'innovation ne peut certainement pas être définie de manière binaire (innovation / non innovation) ce qui conduirait à opposer quelques médicaments constituant des avancées thérapeutiques révolutionnaires à l'ensemble des autres. Bien au contraire, l'innovation est un processus incrémental et multifactoriel qui ne peut être évalué qu'au travers de multiples éléments qui touchent à la fois le gain thérapeutique (morbidité, mortalité, tolérance, effets secondaires ...), la qualité de vie du patient (ce qui peut renvoyer aux différentes formes et modes d'administration). C'est donc l'ensemble de ces éléments qui doivent être pris en considération pour évaluer l'ampleur du progrès constituée par telle ou telle innovation.

#### **2. Revoir les critères de reconnaissance de l'Amélioration du Service Médical Attendu (ASMA) et Rendu (ASMR) par la Commission de la Transparence en lien avec la Haute Autorité de Santé**

A l'heure actuelle, l'attribution d'un niveau d'ASMR est principalement basée sur l'évaluation de la taille de l'effet thérapeutique de la nouvelle molécule par comparaison avec celle de molécules existantes. D'autres éléments comme la réduction des effets secondaires, la

tolérance, l'amélioration de la qualité de vie, la réduction d'autres catégories de dépenses de santé (hospitalisation, par exemple) ne sont toujours pris en compte alors qu'ils peuvent être importants dans l'évaluation de l'innovation.

Par ailleurs, la Commission de la Transparence ne tient pas compte du progrès que représente pour certaines pathologies l'apparition d'alternatives thérapeutiques. Ainsi, dans le domaine de la cancérologie, de la maladie de Parkinson, la découverte de nouvelles molécules et leur entrée dans l'arsenal thérapeutique permettent d'augmenter les possibilités de prise en charge d'un patient et d'accroître son espérance de vie même si la nouvelle molécule a une taille d'effet thérapeutique comparable à celle de la molécule qui la précède (patients répondeurs - patients non-répondeurs). L'apparition même d'alternatives thérapeutiques est donc constitutive en soi d'un progrès global qui devrait se voir reconnu au titre de l'ASMR.

- **AU NIVEAU DE LA DEFINITION DE LA POPULATION CIBLE**

**Documenter les données scientifiques ayant permis de définir la population cible**

## **Recommandations pour améliorer les délais d'accès au progrès thérapeutique**

- Créer une procédure accélérée en Commission de la Transparence en cohérence avec celle existant à l'EMA.
- Permettre une mise à disposition et une prise en charge accélérées pour les cas particuliers de molécules à fort potentiel thérapeutique - mais dont la valeur ajoutée ne peut être totalement démontrée qu'après des études en situation réelle de traitement. Dans ce cadre, un premier prix de niveau européen serait accepté pour une période probatoire, avec le CEPS. Le SMR et l'ASMA seraient évalués rapidement, et l'évaluation de l'ASMR serait effectuée a posteriori sur la base des données collectées en situation réelle de traitement. Les conditions économiques définitives seraient arrêtées lorsque l'avis de la Commission de la Transparence serait définitivement établi. Pour ces cas particuliers, des mécanismes de partage de risque doivent pouvoir être négociés afin de permettre l'accès plus rapide et avec des conditions économiques acceptables.

## Proposition pour réaliser des évaluations post-AMM pertinentes dans des conditions optimales

### Exposé des motifs

Les études d'évaluation post-AMM sont aujourd'hui demandées de façon légitime par les autorités.

Si les études réalisées avant l'AMM le sont avec une méthodologie visant à isoler l'effet du médicament, les études réalisées après l'AMM analysent les effets conjoints de plusieurs facteurs (diagnostic, co-morbidités, co-prescriptions, observance, ...) sans évaluation de l'impact de chacun d'eux sur le résultat final.

L'évaluation post-AMM, demandée aujourd'hui par l'ensemble des autorités concernées et la population est le moyen d'obtenir la preuve de l'efficacité du médicament en conditions réelles d'utilisation et à distance de la mise sur le marché.

### Objectifs

- Conduire des études post-AMM pour mieux cerner les effets de certains médicaments dans des conditions réelles d'utilisation.
- Encourager le développement de bases de données publiques et privées sur l'utilisation des médicaments en pratique réelle.

### Recommandations

- Clarifier le rôle des différentes instances (HAS, EMEA/AFSSAPS, DGS, CEPS) dans la gestion des études post-AMM. Il nous semble prioritaire à court terme qu'une instance unique, regroupant l'ensemble des acteurs, existe afin de décider, pour chaque médicament, et en concertation nécessaire avec le laboratoire concerné, du plan de management du risque et d'évaluation post-AMM du médicament.
- Elaborer un cahier des charges conjoint entre l'industriel et l'autorité compétente, avec un objectif clairement défini. Il convient de s'assurer que ce cahier des charges permet de répondre aux questions posées : la méthodologie, le choix du prestataire éventuel, le mode de financement de chacune de ces études et le rôle respectif des acteurs. Il sera déterminé au cas par cas au travers d'un accord entre l'industriel et l'instance compétente, l'implication de chacun des acteurs variant en fonction de la nature des questions posées ; les résultats servant à améliorer les conditions de prise en charge des patients et à optimiser les stratégies de soins.
- Une fois qu'un partenariat est établi, envisager les co-financements public-privé et mettre en oeuvre les dispositions de l'article 6 de l'accord-cadre du 13 juin 2003. En effet, si le développement pré-AMM évalue la valeur intrinsèque du médicament, les études post-

AMM traduisent la valeur du médicament dans un système de santé. Il est donc légitime que de telles études fassent systématiquement l'objet d'un cofinancement public – privé conférant une plus grande légitimité aux résultats, ainsi que le prévoient les dispositions de l'article 6 de l'accord-cadre du 13 juin 2003, qui devraient être mises en œuvre de façon systématique.

- Ce processus ne doit en aucun cas retarder l'accès au marché du médicament et devrait donc débuter dès l'obtention de l'AMM pour se terminer en même temps que l'avis de la Commission de Transparence.
- Au-delà de cette position sur les études post-AMM, le LIR confirme l'intérêt de rendre disponibles les données sur l'utilisation de l'ensemble des médicaments inscrits sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux (population rejointe, indications, posologies, durées de traitements...). Dans le but de disposer de telles informations sur le territoire français, le LIR encourage le développement de bases de données publiques et privées sur l'utilisation des médicaments en pratique réelle. En particulier, la base CNAMTS<sup>7</sup>, déjà largement impliquée dans la collecte de données sur le médicament, pourrait être complétée et rendue plus accessible à tous à l'instar du GPRD anglais (General Practice Research Database)<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

<sup>8</sup> Le GPRD (<http://www.gprd.com/>) est la base de données longitudinale de patients vus en médecine générale la plus importante du monde. Cette base est gérée par l'agence anglaise du médicament (<http://www.mhra.gov.uk>). Autofinancée, elle est accessible à tous.

## Proposition pour garantir l'accès de l'innovation thérapeutique à l'hôpital

### Exposé des motifs

L'hôpital est le lieu privilégié de l'accès à l'innovation, en raison du profil des patients qui y sont traités, de la compétence particulière des équipes qui y exercent et de son nécessaire rôle de formation, notamment dans les Centres Hospitaliers Universitaires et les Centres de Lutte Contre le Cancer. L'exposition des équipes françaises à l'innovation thérapeutique est un garant de la performance et de la compétitivité nationale, à laquelle l'industrie contribue à travers les essais cliniques et la mise à disposition de ces nouvelles technologies.

Les innovations thérapeutiques à l'hôpital s'adressent à des populations de patients de plus en plus ciblées pour lesquelles un besoin thérapeutique vital s'exprime souvent. Ainsi elles répondent le plus souvent à des besoins non couverts en apportant des améliorations significatives de l'état de santé : mois ou années de vie gagnés, réponses thérapeutiques ou guérison, prise en charge globale (traitements adjuvants).

Face à un besoin majeur de santé publique<sup>9</sup>, un des moyens privilégiés de mise à disposition précoce de médicaments pour le patient est l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). En effet, ces médicaments, parce qu'ils sont en cours d'essais cliniques ou déjà autorisés à l'étranger, et dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, peuvent alors être administrés aux patients dès lors qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché a été ou est sur le point d'être déposée (ATU de cohorte). D'autres médicaments sous ATU sont prescrits à des malades nommément désignés à la demande et sous la responsabilité des médecins traitants (ATU nominatives).

Face à cette nécessité non contestée d'accès privilégié des médicaments innovants à l'hôpital, deux constats peuvent être faits aujourd'hui :

- Au niveau des ATU, une étude récente<sup>10</sup> menée auprès des entreprises du LIR montre :
  - une diminution de leur nombre depuis le rapport de la cour des comptes (août 2002). Elles sont en effet peu nombreuses, majoritairement nominatives et concernent un nombre de patients faible (23 ATU attribuées sur la période de l'étude dont 5 ATU de cohorte) ; elles sont délivrées dans le cadre de pathologies lourdes et invalidantes (neurologie, VIH/SIDA, cancer, cardiovasculaire, maladies rares,...)
  - un contrôle plus strict pour les ATU de cohorte de la part de l'AFSSAPS (conversion en ATU nominative ou refus sur insuffisance de justification du laboratoire demandeur). Il faut également relever que l'AFSSAPS remplit également un rôle d'impulsion, d'initiative, au-delà des dispositions mêmes de l'article L-5121-12 du Code de la santé publique (appui de demandes des prescripteurs pour des ATU nominatives, demande d'ATU de cohorte initiée par l'AFSSAPS).
  - Un financement des ATU non assuré (pas d'inscription automatique sur la liste T2A et non prise en charge par le MIGAC).

<sup>9</sup> Article L-5121-12 du Code de la santé publique.

<sup>10</sup> Etude sur les demandes ATU faite depuis le 1er janvier 2003

- Au niveau de l'AMM, on note :
  - Un accès au marché ralenti par les délais d'examen de la Commission de Transparence (actuellement 6 mois)
  - Des modalités opaques d'inscription sur la liste T2A

## Objectifs

- Maintenir, pour les innovations thérapeutiques à l'hôpital, un accès au marché rapide et garantir des modalités de financement appropriées.
- S'inscrire dans les dispositions de l'accord-cadre hôpital signé en 2004, mais rester tous vigilants quant à l'esprit de sa mise en œuvre, notamment l'évaluation du progrès thérapeutique et les délais entre l'AMM et la mise à la disposition des patients.

## Recommandations

### 1. Au stade de l'ATU

- Maintenir le régime réglementaire et économique des ATU.
- Clarifier les règles d'attribution des ATU en suivant une logique de l'évaluation des « pertes de chance » pour les patients afin de ne pas les réserver à une vision « compassionnelle ».
- Assurer la continuité et la transparence du financement des produits sous ATU notamment pour les produits réservés à l'usage hospitalier :
  - en les inscrivant d'office sur la liste T2A,
  - en s'assurant que l'inscription sur la liste de rétrocession soit opérée d'office concomitamment à l'Agrément Coll.

### 2. Au stade de l'AMM

- Réduire les délais d'accès au marché en déclenchant et facilitant l'évaluation du dossier de Transparence dès l'avis positif du C.H.M.P. (comme l'a proposé le CSIS).
- Mettre en place la procédure permettant l'inscription sur la liste des produits facturables en sus de la T2A dès l'obtention de l'AMM en cohérence avec la procédure d'inscription sur la liste rétrocession.
- Assurer la continuité et la transparence du financement des produits innovants en rendant concomitante la publication au J.O. de l'Agrément Coll. et du tarif de responsabilité, au plus tard 180 jours après l'avis positif du CHMP.
- Assurer la diffusion des bonnes pratiques et garantir le bon usage des produits innovants destinés à l'Hôpital.

La régulation hospitalière ne doit cependant pas se substituer aux mécanismes de marché qui fonctionnent de façon satisfaisante pour les produits en concurrence entre les acheteurs hospitaliers et les entreprises pharmaceutiques.



## Calendrier

Objectif de mise en œuvre : fin 2005.

## Moyens nécessaires

- Donner à la Commission de la Transparence les moyens (administratifs et scientifiques – création de groupes d'experts) lui permettant d'évaluer des produits innovants de plus en plus complexes dans des délais compatibles avec la directive européenne.
- Obtenir une clarification des critères d'attribution des ATU en s'appuyant sur la révision de la législation européenne.
- Liste T2A : demander aux autorités d'établir une procédure transparente d'inscription sur la liste T2A.

## Proposition pour financer le progrès thérapeutique

### Exposé des motifs

Les évolutions très positives des indicateurs de l'état de santé de la population française, avec une espérance de vie à la naissance dépassant désormais 80 ans en moyenne, résultent essentiellement des investissements effectués depuis plus de 50 ans dans ce domaine. Le fait de consacrer ainsi environ 10 % de la richesse nationale à la santé de la population relève d'une politique cohérente, assurant les meilleures conditions de réussite économique et sociale à court et plus long terme. Les progrès thérapeutiques proposés par les médicaments ont joué un rôle essentiel dans cette évolution, du fait de leur efficacité médico-économique inégalée, ayant des effets structurels fondamentaux sur le système de soins et de protection sociale.

La croissance relative des financements collectifs liés aux médicaments répond ainsi aux demandes des patients et à l'évolution de leurs besoins, eux-mêmes largement conditionnés par les évolutions structurelles des modes de vie, dans toutes les tranches d'âges. L'ampleur du recours au médicament nécessite de s'assurer que la consommation est légitime et correspond aux référentiels de bonne pratique, évitant tant les consommations injustifiées qu'inappropriées. Les actions en faveur du bon usage du médicament doivent aujourd'hui être considérées comme prioritaires, et tout doit être mis en œuvre afin de garantir que chaque euro dépensé a la meilleure efficacité médico-économique pour la société. Cette optimisation qualitative du recours aux médicaments est seule à même de permettre un financement équitable des nouveaux progrès thérapeutiques résultant des efforts de recherche des laboratoires de recherche.

### **La légitimité de l'effet structure grâce à une prescription plus efficace des médicaments présentant un progrès thérapeutique<sup>11</sup>**

Le marché du médicament est un marché dynamique car reposant sur 2 facteurs majeurs de croissance :

- une demande sans cesse croissante car toute personne, notamment les personnes âgées, souhaite vivre plus longtemps et mieux,
- une substitution des nouvelles molécules apportant un progrès thérapeutique aux molécules plus anciennes, souvent génériques, et dont le rapport bénéfices/risques est moins favorable.

Les dépenses de médicaments traduisent plusieurs effets dont l'effet qualité structure, résultat de la modification des parts de marché des médicaments prescrits qui constituent le marché d'une année sur l'autre. Une étude menée par le LIR permet d'appréhender de façon différente cet effet qualité structure en :

- Un **effet quantité de traitement** (ou effet volume) : qui traduit les nouvelles mises sous traitement, l'évolution positive de la population (vieillesse, ALD,...), l'arrivée de

traitements dans des pathologies nouvelles ou jusqu'alors non prises en charge. La croissance de cet effet quantité de traitement est de + 2,9 % en 2004 et se concentre sur sept classes homogènes de médicaments (immunosuppresseurs, immunostimulants, alzheimer, ostéoporose, antirétroviraux, hormones de croissance, antiagrégants).

- Un **effet qualité de traitement** (ou effet qualité-structure) : qui traduit la diffusion de médicaments plus chers et plus efficaces remplaçant progressivement les anciens. La croissance de cet effet est de + 3,4 % en 2004 et se concentre sur certaines classes majeures (anticancéreux, hypolipémiants, antalgiques, polyarthrite rhumatoïde, antiagrégants, immunosuppresseurs, immunostimulants, antihypertenseurs, vaccins, antipsychotiques, antidépresseurs).

Le marché pharmaceutique a ainsi une croissance « spontanée » comprise entre + 3% et + 5%, y compris en tenant compte du développement des génériques et d'un meilleur usage du médicament.

Le financement de l'innovation constitue la question la plus fondamentale pour nos laboratoires de recherche, le modèle socio-économique qui sous-tend nos activités étant fondé sur des politiques de protection sociale permettant de prendre en charge les fruits de la recherche des entreprises, au bénéfice de la santé des assurés sociaux. Ce financement est néanmoins aujourd'hui contraint par le contexte macro-économique global qui impose des restrictions aux dépenses publiques et donc aux dépenses de santé. En revanche, certains phénomènes comme le vieillissement de la population entraînent une augmentation structurelle des dépenses de santé et donc de médicaments<sup>12</sup>.

Il est donc nécessaire de trouver une solution satisfaisante pour concilier les dépenses de santé et les investissements nécessaires pour faire avancer la recherche et mieux prendre en charge la santé des populations. Une réflexion partenariale avec l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament est nécessaire pour trouver un système qui permette de maîtriser cet effet structure tout en assurant le respect de l'innovation. C'est dans ce contexte de contraintes que l'ensemble des acteurs de la totalité de la chaîne de production des soins (industriels du médicament, associations de patients et de consommateurs, professionnels de santé, pouvoirs publics, payeurs) doivent se concerter et envisager des pistes nouvelles de financement et d'économies pour pouvoir investir dans l'innovation thérapeutique.

## Objectif

- Envisager avec l'ensemble des acteurs concernés par la totalité de la chaîne de production des soins, de nouvelles pistes de financement et d'économies afin d'investir dans le progrès thérapeutique dans un contexte à la fois de maîtrise des dépenses de santé et d'augmentation de la demande de biens et services de santé par la population générale.

<sup>12</sup> Voir annexe 1 : le vieillissement de la population, une tendance de fond qui entraîne une augmentation des dépenses de médicaments

## Mesures

Les pistes proposées constituent des axes de réflexion devant être débattus avec l'ensemble des acteurs concernés. Elles permettront, au-delà des économies déjà proposées dans le cadre de la réforme de l'Assurance Maladie, 2,4 Mds€ d'économies supplémentaires. Elles privilégient les éléments suivants :

### **1. La mobilisation plus forte des économies liées à l'expiration des brevets des médicaments innovants commercialisés dans les années 80 et 90**

La France a mis en place une politique en faveur des médicaments génériques avec un objectif de 1 milliard d'euros d'économie entre 2005 et 2007 (droit de substitution accordé aux pharmaciens en 1999, campagne grand public de la CNAMTS, accord médecin-caisses en 2002, les tarifs forfaitaires de responsabilité en 2003, modification des conditions d'inscription des génériques au Répertoire et transposition de la définition européenne du générique). En seulement 5 ans, le marché français des génériques est devenu un marché significatif en Europe : il représentait à peine 2% du marché remboursable en 1999 contre 6,7% en 2004, soit une croissance annuelle moyenne de +37% en valeur. En volume, les génériques représentent 13% des unités remboursables (contre 4% en 1999), soit une croissance annuelle moyenne de +30%<sup>13</sup>. Le développement du marché des génériques devrait se poursuivre dans les prochaines années : au cours de l'année 2004, plusieurs molécules à fort potentiel sont tombées dans le domaine public, et au cours des 3 prochaines années, ce phénomène devrait s'accélérer.

***En 2004, les économies réalisées grâce aux génériques sont estimées à près de 400 millions d'euros. Elles pourraient être plus importantes si les prix des génériques en France étaient plus cohérents avec ceux des grands pays européens à l'instar de ceux des innovations.***

Cette mobilisation d'économies grâce aux génériques pourrait se faire soit par le biais des négociations avec le CEPS ou de façon plus systématique et plus efficiente par une libéralisation des prix des produits inscrits au répertoire des génériques (génériques et princeps).

### **2. La responsabilisation financière des patients et le développement d'une automédication responsable pouvant générer 1 Md€ d'économie à l'Assurance Maladie**

Une responsabilisation de tous face à ces évolutions est nécessaire : une telle démarche a commencé avec la contribution forfaitaire de 1 euro par consultation. Sensibiliser la population aux dépenses de santé, facteur clé de succès pour la Réforme de l'assurance maladie, nécessite aussi que les politiques encouragent cette prise de responsabilité financière des patients par :

- une meilleure information sur le coût de l'offre en santé et sur sa qualité
- des campagnes d'éducation à la santé
- une mise en œuvre équitable de cette responsabilisation.

Il faut également créer en France progressivement les conditions de développement d'un vrai marché de l'automédication. Il faut sortir de l'habitude du « tout remboursé » et de l'image « non remboursé parce que non efficace ». Ceci implique :

- D'identifier les pathologies qui pourraient bénéficier d'une médication familiale (gastro-entérologie, dermatologie, pneumologie, ORL, allergologie, prise en charge de la douleur commune,...)
- De passer progressivement les classes de médicaments concernés par ces pathologies en statut d'automédication et créer une véritable offre en automédication.
- De valoriser l'offre en donnant la possibilité aux laboratoires de faire de la communication grand public six mois avant le passage en automédication.
- De mener en parallèle des campagnes d'éducation à la santé sur ces pathologies.
- De valoriser le rôle de conseil officinal en médication familiale du pharmacien, rôle de proximité qui permet de sécuriser les conditions de délivrance de ces produits, tout en assurant une responsabilisation des officinaux quant aux prix publics pratiqués, afin d'assurer la pérennité d'un tel marché.
- De permettre au patient un libre accès au médicament dit « d'automédication » au sein de l'officine, l'accès restrictif actuel empêchant tout développement de l'offre.

### **3. L'adaptation des modalités de distribution aux caractéristiques actuelles des médicaments et de leur usage**

La rationalisation du système de distribution des médicaments est aussi une source d'économies pour l'assurance-maladie. La distribution pharmaceutique représente un poste de coût élevé, estimée selon les pays entre 21 et 36% environ du prix public TTC d'une spécialité pharmaceutique. Celui-ci est de 34% pour la France<sup>14</sup>. Il ne nous appartient pas de suggérer les voies possibles de réforme, mais il nous apparaîtrait logique qu'à l'instar des autres pays européens, cette voie soit explorée.

## Proposition pour maintenir un équilibre entre protection de l'innovation et développement du générique

### Exposé des motifs

Les laboratoires de recherche considèrent que le développement des génériques correspond au cycle normal de vie des médicaments. Néanmoins, ils demandent que leurs brevets soient protégés pendant toute la durée de l'existence de leurs droits de propriété intellectuelle.

L'article L 5121-10 a pour objectif d'établir un équilibre entre protection de l'innovation et enjeux économiques. Il permet qu'une spécialité pharmaceutique générique reçoive une AMM avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle de la spécialité de référence concernée, tout en précisant que la commercialisation de cette spécialité générique ne peut intervenir qu'après l'expiration de ces droits.

Toutefois, on note que :

- les possibilités ouvertes au titulaire du brevet de faire respecter son droit sont lacunaires,
- les moyens dont disposent les parties prenantes (génériqueurs, grossistes, pharmaciens) pour avoir connaissance des droits de propriété intellectuelle existant sont insuffisants.

### Objectif

- Assurer les droits de propriété intellectuelle de nos molécules pendant toute la durée de protection conférée par les brevets et leurs extensions, droit constitutionnel fondamental qu'il convient de respecter tant que le médicament n'est pas dans le domaine public.

### Recommandations

Pour que l'équilibre recherché par le texte voté en 2004 soit atteint, compléter l'article L 5121-10 par des mesures permettant de palier ces lacunes.

#### **1. Mise en place d'un registre des brevets accessible aux tiers intéressés, le Registre des Brevets des Médicaments (« RBM »)**

L'inscription des médicaments génériques au Répertoire des Génériques a pour effet d'autoriser, voire d'inciter les pharmaciens à vendre en priorité ces spécialités. Le fait qu'aux termes de l'article L 5121-10 cette inscription se fasse de manière automatique et quel que soit l'état des brevets en cours, ne permet ni au pharmacien, ni d'ailleurs au grossiste, de connaître l'état des brevets existants. A ce jour l'accès à une telle information n'est possible qu'en passant par une recherche complexe auprès de l'INPI. Pour autant, lorsque la spécialité est toujours couverte par un brevet, les acteurs de la chaîne de

distribution des médicaments peuvent être considérées comme coupables d'actes de contrefaçon. Il est donc important pour assurer leur sécurité juridique de leur faciliter l'accès à cette information. Nous proposons donc la mise en place d'un Registre des brevets intitulé Registre des Brevets des Médicaments,

- Etabli sur la base de l'information délivrée par le titulaire du brevet, l'INPI se chargeant d'en vérifier la véracité ;
- Accessible sans frais librement à l'ensemble des acquéreurs potentiels de médicaments : grossistes, pharmaciens, et patients. Il est crucial de mettre à leur disposition un moteur de recherche permettant un accès par marque ou par molécule ;
- Avec des frais de mise en place et de maintien de cette base de données qui pourraient être pris en charge par les titulaires de brevets déposant leur information, au moyen d'une taxe collectée à l'occasion de l'enregistrement de l'information.

La vérification par l'INPI de la véracité des informations déposées, permettrait de rendre la base opposable aux tiers.

## 2. Propositions d'actions tendant à protéger le droit de Protection Intellectuelle

La philosophie mise en œuvre par l'article L 5121-10 est qu'il appartient au titulaire de faire respecter ses droits de propriété intellectuelle devant les tribunaux, possibilité assortie des garanties d'efficacité que procure la procédure en référé. Toutefois, cette action se heurte à certaines considérations pratiques :

- Les spécificités du domaine pharmaceutique sont mal connues des magistrats des chambres spécialisées, ce qui conduit à une inefficacité du référé (renvoi au fond dans la plupart des cas). Notamment, la moindre contestation formelle du brevet à l'étranger est accueillie par les juges des juridictions spécialisées pour renvoyer l'affaire au fond.
- Au fond, la durée de la procédure lui retire une grande partie de son intérêt, puisqu'elle n'aboutit après plusieurs années de commercialisation qu'à une indemnisation. Entre temps, le titulaire du brevet a en général perdu l'accès au marché, sans retour en arrière possible.
- Par ailleurs les règles posées à l'article L 5121-10 ne sont pas assorties de sanction, ce qui les rend inefficaces.

L'article L 5121-10 dispose que : « (...) la commercialisation de cette spécialité générique [inscrite au Répertoire] ne pourra intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle (...) ». Cette disposition pourrait servir de fondement à une action du titulaire du brevet, reposant sur la considération suivante : constitue une violation de l'article L 5121-10, la commercialisation d'une spécialité générique, dès lors que n'a pas été préalablement démontrée l'invalidité du brevet du princeps. L'obligation rappelée à l'article L 5121-10 serait donc une obligation formelle dont la violation permettrait la suspension de la commercialisation dans l'attente de la clarification des droits de propriété intellectuelle. Cette action pourrait être accueillie dès lors que le titulaire dispose d'un droit de propriété intellectuelle mentionné au RBM, et dont la validité aura été confirmée par l'INPI. Cette action de responsabilité indépendante de l'action en contrefaçon s'exercerait de manière autonome devant les tribunaux de commerce.



L.I.R

Analyser, proposer, agir pour l'accès au progrès thérapeutique.

CONFIDENTIEL

# ANNEXES

## Annexe 1 : Le LIR en chiffres<sup>15</sup>

### Le LIR, un acteur clé de la santé publique

- Le LIR est présent dans près de 80% des grands domaines thérapeutiques.
- Il représente 45% du marché des médicaments éthiques en France.
- Il contribue aux économies de santé avec 46 % du CA des génériques en France réalisé à partir des princeps de la recherche du LIR.
- 51% de son portefeuille de médicaments sont constitués de produits pris en charge à 100%.
- 80% des médicaments du LIR ont un SMR important à majeur.

### Le LIR, une forte valeur médicale ajoutée

- Le LIR apporte une réponse à toutes les priorités de santé publique traitables par médicament (quelle que soit la taille de la population ou l'attente thérapeutique) telles qu'identifiées par la loi de santé publique du 11 août 2004
- Plus d'un patient sur deux est traité par un médicament du LIR pour des pathologies fréquentes (67 % des diabétiques, 64 % des hypertendus, etc.) et plus de deux sur trois dans les pathologies plus rares (VIH, Helminthiases etc.) :
  - **86% des médicaments du sida disponibles proviennent du LIR**
  - **80% des patients traités pour le cancer sont traités par un médicament du LIR<sup>16</sup>**
- Le LIR contribue largement à l'innovation du médicament en France avec 39% de médicaments de moins de 10 ans dans son portefeuille
- Plus d'un médicament sur deux apporte une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :
  - **92 % du portefeuille produit du LIR dans le cancer sont des innovations importantes à majeures (ASMR1)**

### Le LIR, un acteur clé du progrès thérapeutique de demain

- 46% des indications en développement actif sont consacrés au cancer
- 40% de l'ensemble des projets de la recherche mondiale sur le sida et les infections virales provient du LIR

<sup>15</sup> IMS Health, attractivité de la recherche du LIR / 2004. Copyright 2004 IMS Health ou ses affiliées. Tous droits réservés. Réédition autorisée.

<sup>16</sup> sur les 10 principales tumeurs et hémopathies malignes

## Annexe 2 : Evolution des dépenses de médicaments<sup>17</sup>

Le LIR a mené une analyse sur les composantes de la croissance des médicaments remboursables à partir de 2 approches complémentaires :

- Une étude LIR-BIPE pour décomposer le taux d'évolution des médicaments remboursés.
- Une étude LIR-IMS, avec une analyse segmentée en 39 groupes homogènes de médicaments (représentant 95 % du marché total remboursé) pour reconstituer et expliquer la croissance globale des médicaments remboursés.

L'analyse porte sur :

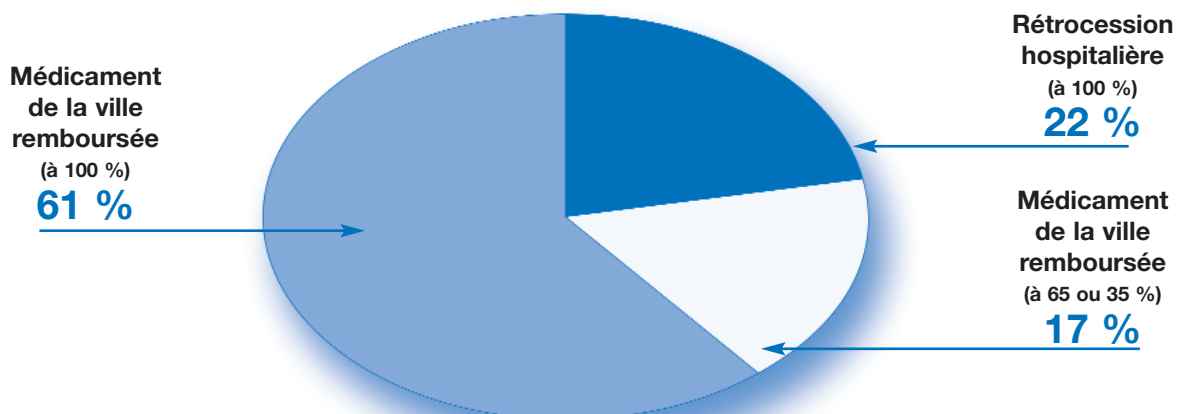
- L'effet prix : effet de la différence de prix unitaire sur les quantités vendues
- L'effet volume : effet des quantités de traitements
- L'effet qualité structure : résultat de la modification des parts de marché des médicaments prescrits qui constituent le marché d'une année sur l'autre

**Le vieillissement de la population, une augmentation des prises en charge en ALD, des tendances de fond qui entraînent une augmentation des dépenses de médicaments.**

La croissance des remboursements de médicaments par l'assurance-maladie s'est située sur une pente moyenne de l'ordre de 7% ces dernières années et lié en grande partie à l'évolution démographique. Plus de 80 % de la croissance totale des dépenses de médicaments s'expliquent par l'augmentation des remboursements des médicaments pris en charge à 100 %.

### Part expliquée dans la croissance des remboursements de médicaments en 2004

après redressement pour éliminer l'effet mécanique des baisses de taux de remboursement



Source : données Chamts à fin novembre 2004 + redressement BIPE

En 2004, le 100% - presque toujours des personnes ALD<sup>18</sup> qui représentent entre 13 et 14% de la population – pèse pour 57% des remboursements de médicaments. La CNAMTS estime que l'effectif en ALD est depuis 2000 sur une pente de +6% par an, alors que la population affiliée au régime général augmente de moins de 1% par an ; Cet accroissement étant lié en partie à l'augmentation de la durée de vie qui entraîne un accroissement de la population en ALD<sup>19</sup>.

A cela, il faut ajouter que la consommation médicale moyenne des personnes plus âgées est nettement supérieure à celle des plus jeunes (la consommation moyenne (risque maladie) par personne décédée est de 14 000 euros, quand la consommation moyenne est de 2000 euros<sup>20</sup>).

### L'effet qualité structure, un effet progrès thérapeutique avant tout

Les analyses globales (CNAMTS) traitent les parts de marché de tous les médicaments et leur évolution sur un marché pharmaceutique total, considérant implicitement que tous les médicaments ont la même fonction. Or les volumes et les dynamiques par classe de médicaments sont très différents.

Une analyse faite à partir du découpage du marché en 39 groupes homogènes de médicaments apporte deux nouveautés :

- Elle permet d'appréhender et de comprendre l'effet structure et volume au niveau de « classes de médicaments homogènes », c'est-à-dire dont la fonction est essentiellement la même (antibiotiques, anti-ulcéreux, anticancéreux,...). 39 groupes homogènes ont été constitués représentant 95 % du marché total remboursé.
- Elle calcule l'effet volume non plus à partir du nombre de boîtes délivrées mais à partir du nombre de traitements dispensés. En effet, une prescription visant le même effet peut générer des nombres de boîtes différents selon les produits prescrits.

Elle permet d'appréhender de façon différente cet effet qualité structure en :

- Un effet QUANTITE DE TRAITEMENT (ou effet volume) : qui traduit les nouvelles mises sous traitement (augmentation du nombre de patients traités par des actions de dépistage par exemple), l'évolution positive de la population (vieillesse, ALD,...), l'arrivée de traitements dans des pathologies nouvelles ou jusqu'alors non prises en charge,...
- Un effet QUALITE DE TRAITEMENT (ou effet qualité-structure) : qui traduit la diffusion de médicaments plus chers et plus efficaces (meilleur ASMR) remplaçant progressivement les anciens (par exemple remplacement des anti H2 par les IPP dans le traitement de l'ulcère).

Croissance en %	Marché total	Marché agrégé des 39 GHM
Effet prix	- 1	- 1
Effet volume ou QUANTITE de traitement	- 0,3	+ 2,9
Effet structure ou QUALITE de traitement	+ 6,6	+ 3,4
<b>TOTAL</b>	<b>+ 5,3</b>	<b>+ 5,3</b>

<sup>18</sup> ALD : Affection de Longue Durée

<sup>19</sup> étude LIR-BIPE novembre 2004

<sup>20</sup> CNAMTS –Direction des Statistiques, rapport Haut Conseil à l'assurance-maladie, janvier 2004

- Cette croissance de + 2,9 % de QUANTITE DE TRAITEMENT (ou effet volume) se concentre sur 7 classes homogènes (immunosupresseurs, immunostimulants, alzheimer, ostéoporose, antirétroviraux, hormones de croissance, antiagrégants).
- Cette croissance de + 3,4 % de QUALITE DE TRAITEMENT (ou effet qualité-structure) se concentre sur certaines classes majeures (anticancéreux, hypolipémiants, antalgiques, polyarthrite rhumatoïde, antiagrégants, immunosuppresseurs, immunostimulants, antihypertenseurs, vaccins, antipsychotiques, antidépresseurs). Cet effet structure est d'autant plus marqué lorsque les molécules génériques ne sont plus promues, mais aussi dans les classes de médicaments où l'innovation est la plus forte : ainsi, la classe des anti-cancéreux représente à elle seule 15% de l'effet structure
- De plus, si on regarde plus précisément les 8 classes réservées aux spécialistes et où des progrès thérapeutiques importants sont apparus, elles pèsent pour près de la moitié à la croissance :
  - 46 % de la croissance totale des ventes,
  - 48 % de l'effet quantité (traitement) global,
  - 40 % de l'effet qualité (structure) global.

Ce phénomène existe dans tous les pays et est d'autant plus marqué dans les pays où les médecins ont un exercice libéral, comme les Etats-Unis ou la France. Notons que le marché américain est le marché où la pénétration des génériques est la plus forte au monde, mais est aussi le marché où l'effet structure est le plus fort, et donc où la croissance globale est la plus forte. Ce phénomène est moins marqué en Grande Bretagne car les médecins, étroitement contrôlés dans le cadre du NHS, appliquent des guidelines de prescription très strictes qui favorisent les anciennes molécules.

## Annexe 3 : Droits de propriété intellectuelle, éléments de clarification

### LEXIQUE SIMPLIFIE

- 1. BREVET** : titre octroyé par une autorité indépendante et donnant à son titulaire une exclusivité d'exploitation d'une invention pendant 20 ans.
- 2. CCP** : titre de même nature permettant de compenser le temps passé à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Le CCP a donc pour effet de prolonger la durée de vie du brevet sans pour autant prolonger la durée effective de protection.
- 3. DATA PROTECTION** : protection pour une durée limitée des données ayant permis d'obtenir une AMM. La protection commence le jour de l'obtention de l'AMM.
- 4. CONTREFAÇON** : exploitation des droits de propriété intellectuelle d'autrui sans son consentement
- 5. CONTESTATION de la validité des brevets** : la nullité d'un brevet ne se présume pas. Tant que le brevet n'a pas été annulé par les tribunaux, il est supposé valide. Ce principe « foi est due au titre » est le principe fondateur de la confiance des déposants dans la protection de leur invention.

Les produits pharmaceutiques, comme tous les biens matériels qui constituent des innovations, font l'objet d'une protection au titre des droits de propriété intellectuelle. En France, le code de la propriété intellectuelle rassemble toutes les dispositions législatives et réglementaires qui s'y appliquent.

Le droit de la propriété intellectuelle, véritable facteur de progrès et d'innovation, encourage la création et la découverte de produit nouveau en même temps qu'il permet l'accès à des inventions et leur divulgation. Le droit de la propriété intellectuelle, constitue une récompense des investissements réalisés, notamment par les industriels, et participe activement à la promotion de l'exploitation des créations. La propriété intellectuelle recouvre la propriété industrielle, ainsi que le droit d'auteur et les droits voisins.

Il existe de nombreuses confusions dans l'appréciation des différents éléments relatifs à la protection des produits pharmaceutiques. Le présent document, volontairement simple, a pour objet d'apporter quelques éléments de clarification sur les termes utilisés et les réalités qu'ils recouvrent.

Les principaux termes relatifs à la propriété intellectuelle et à la protection de l'innovation, en matière de produits pharmaceutiques sont les suivants :

### **(i) Le brevet**

Le brevet se définit comme un titre délivré par les pouvoirs publics ( INPI) ou par une autorité internationale reconnue par l'état (Office Européen des Brevets/OEB) qui confère à son titulaire un monopole temporaire d'exploitation d'une invention, en contrepartie de la divulgation de cette invention au public.

Le brevet garantit au titulaire du droit, l'exclusivité de la jouissance du fruit de sa recherche et de ses investissements. La durée de protection conférée par le brevet est de vingt ans (20). Le brevet peut porter sur (i) le produit lui-même (principe actif), (ii) le procédé d'obtention d'un produit, (iii) l'application spécifique d'un produit ou (iv) la combinaison de produits déjà existants afin d'obtenir une nouvelle invention. Toutes ces catégories de brevets confèrent aux titulaire des droits dont la force est équivalente.

Pour qu'une invention soit valablement brevetable, elle doit répondre à trois critères cumulatifs qui sont (i) la nouveauté, (ii) l'activité inventive réelle et surtout (iii) la possibilité d'une application industrielle.

L'exclusivité dont bénéficie le titulaire du brevet lui permet de faire valoir ses droits devant les juridictions compétentes en cas de violation de ses droits, contrefaçon, par un tiers. Les actions en contrefaçon s'appliquent aux différentes catégories de brevets sans aucune distinction.

### **(ii) Le Certificat Complémentaire de Protection (CCP)**

Pour certaines catégories de produits, dont font partie les produits pharmaceutiques, la délivrance d'un brevet ne suffit pas à elle-même permettre l'exploitation du produit breveté, car il nécessite des recherches longues et surtout la délivrance préalable d'une autorisation de mise sur le marché.

Afin de compenser les délais spécifiques de recherches limitant la durée réelle d'exploitation du produit, il a été créé le Certificat Complémentaire de Protection permettant un allongement de la durée effective de protection.

Le Certificat complémentaire de protection est un titre de propriété industrielle différent du brevet auquel il se rattache. Il confère, par contre, des droits similaires à ceux du brevet de base auquel il se rattache.

La durée de protection complémentaire accordée par le Certificat Complémentaire de Protection n'est pas uniforme. Elle commence à courir au terme légal de la durée du brevet initial. Cette durée est la plus courte des deux durées suivante : (i) sept ans à dater de l'échéance du brevet ou un maximum de 17 ans à compter de la délivrance de la première autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le Certificat Complémentaire de Protection ne s'applique qu'au seul produit pharmaceutique objet de l'AMM de ce produit, mais pour toute l'utilisation de ce produit.

### **(iii) La Data Protection ou protection des données de recherche**

Les données issues des recherches biomédicales, obtenues au cours de l'élaboration et de la mise au point du médicament, nécessaires à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché du produit font aussi l'objet d'une protection par un droit de propriété intellectuelle connu sous le terme de data protection.

Le délai de protection accordée aux résultats de ces recherches est de dix ans (11) suivant l'autorisation (AMM) initiale du médicament de référence. La période de dix ans est portée à onze ans (11) au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

Lorsque est présentée une demande concernant une nouvelle indication pour une substance établie, une période non cumulative d'exclusivité des données d'un an (1) est octroyée pour autant que des études pré-cliniques ou cliniques significatives aient été effectuées en ce qui concerne la nouvelle indication (directive 2004/27/CE du 31 mars 2004).

### **(iv) La Contrefaçon**

La contrefaçon s'entend de l'acte illégitime portant atteinte à l'objet du brevet.

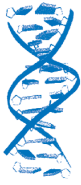
Le brevet ainsi que le CCP confèrent au titulaire un monopole d'exploitation du produit protégé. Il permet au titulaire de ce droit, ou à son licencié d'interdire à tout tiers, en l'absence de consentement, (i) la fabrication, (ii) l'offre à la vente, (iii) la mise dans le commerce, (iv) l'importation ou la détention du produit à ces fins.

La violation des droits de propriété intellectuelle constitue des actes de contrefaçon qui s'apprécient sans distinction des différentes catégories de brevets.

La contrefaçon est un délit. Le titulaire des droits de propriété intellectuelle ou son licencié ont la possibilité de faire valoir leurs droits devant les juridictions civiles ou de porter plainte au pénal.

### **(v) La contestation de la validité des brevets**

La validité du brevet est soumise au paiement par le titulaire des taxes ou annuités et à l'obligation d'exploiter le brevet. A défaut d'un tel paiement des annuités, plus connu sous



le terme « entretien de brevets », le titulaire perd tout droit relatif au monopole conféré par le brevet. Le défaut d'exploitation du brevet permet à tout tiers de solliciter une licence.

La validité des droits de propriété intellectuelle est présumée tant que le titre délivré par les autorités n'a pas été invalidé par une décision de justice. Cette présomption de validité est connue sous l'adage juridique « foi est due au titre ». Le cas échéant, il appartient à toute personne contestant la validité d'un brevet ou d'un CCP d'en demander l'annulation devant les juridictions compétentes.