ENQUÊTE

Prix des médicaments remboursables : quelle logique ?

Quatrième partie

Coût de recherche et développement du médicament : la grande illusion

Dans les trois premières parties de cette série sur le prix des médicaments remboursables, nous avons étudié comment les pouvoirs publics français tentaient, avec peu de succès, de contrôler le prix des nouveaux médicaments (1,2,3). Les insuffisances françaises en la matière découlent en partie du pouvoir grandissant des firmes pharmaceutiques, sur fond de mondialisation, de libéralisation des économies, et d'une réglementation européenne prenant beaucoup en compte les intérêts industriels. Dans cette quatrième partie, nous abordons la question du coût de la recherche et développement, argument majeur des firmes pour revendiquer des prix élevés pour leurs nouveaux médicaments.

- **Le coût de recherche et développement le plus souvent cité est de « *802 millions de dollars* » par médicament.**
- **Ce coût a été estimé par un institut en bonne partie financé par les firmes pharmaceutiques, à partir de données confidentielles fournies par celles-ci.**
- **Il s'agit en fait d'un coût "échecs compris, coûts financiers compris, et avant impôts". Les dépenses réelles (alias décaissements) représentent la moitié de ces « *802 millions de dollars* ». Les coûts réels sont encore diminués de moitié après impôt. Une analyse détaillée de cette estimation montre d'autres faiblesses méthodologiques qui en réduisent encore le niveau de preuves.**
- **Cette estimation ne concerne que les nouvelles entités chimiques totalement développées en interne.**
- **Cette estimation repose sur des coûts de développement clinique très supérieurs à ceux émanant d'autres sources.**
- **Le fait que cette étude soit considérée comme "officielle" tient essentiellement au fait que les firmes pharmaceutiques la présentent comme telle.**
- **Concernant le cas (courant) des médicaments non intégralement développés en interne, les données disponibles sont encore plus inconsistantes.**
- **Une transparence sur les coûts réels de recherche et développement est indispensable pour que les pouvoirs publics prennent des décisions raisonnées en matière d'allongement des brevets, de protection des données, et de prix des médicaments.**
- **Le coût de recherche et développement doit être rapporté aux profits des firmes pharmaceutiques, qui restent les plus élevés de tous les secteurs économiques.**

Tous les pays industrialisés sont confrontés aujourd'hui à une croissance forte de leurs dépenses de santé, et tout particulièrement de leurs dépenses pharmaceutiques. Ces dernières croissent sous l'impulsion des différents facteurs que sont le vieillissement de la population, une plus forte proportion de consommateurs de médicaments à tous les âges (notamment sous la pression de la publicité), et des prix très élevés pour les nouveaux médicaments (1,2).

Ces prix très élevés découlent du fait que les firmes pharmaceutiques ont pratiquement obtenu la liberté des prix dans tous les pays industrialisés, et/ou que les autorités chargées de la fixation des prix dans ces pays acceptent des prix proches de ceux exigés par les firmes (2,3).

Pourquoi les pouvoirs publics acceptent-ils ces prix très élevés, alors même que les systèmes solidaires de protection sociale sont mis à mal par l'envolée de la facture pharmaceutique ? Les raisons sont diverses (emploi, etc.), mais un motif souvent avancé est celui du coût de recherche et développement des médicaments, « *gigantesque* », selon les firmes pharmaceutiques (**a**).

Pour analyser cet argument du

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

coût de recherche et développement, nous avons cherché à répondre aux questions suivantes : quel est le coût de recherche et développement habituellement cité aujourd'hui ? Est-il fiable ? Existe-t-il d'autres estimations ? Quelle est l'évolution du coût de recherche et développement ? Pourquoi ?

Une seule source d'estimation depuis 1979

Le coût de recherche et développement pour les nouveaux médicaments universellement cité par les firmes pharmaceutiques, et repris à l'unisson par les pouvoirs publics, les journalistes et autres "experts", provient d'une seule et unique source, qui l'a estimé à « *802 millions de dollars* » en 2002 (4). Avant d'analyser la validité de cette estimation, il est utile d'en décrire l'historique.

Une estimation tous les 10 ans environ, ajustée à l'inflation de temps en temps. La première estimation d'un coût moyen de recherche et développement pour les nouveaux médicaments remonte à 1979 (4). Selon cette estimation, réalisée par le Tufts Center for the Study of Drug Development, le coût de recherche et développements'élevait alors à « *54 millions de dollars* » (5).

La première estimation du coût de recherche et développement à avoir été largement citée date de 1991 (6). Elle provient d'une équipe du même Tufts Center. La méthode d'estimation, dérivée de celle de 1979, conjugue l'analyse d'un échantillon de médicaments et le calcul de paramètres à partir de la base de données du Tufts Center, alimentée par des firmes pharmaceutiques (4). Cette estimation a porté le coût de recherche et développement à « *231 millions de dollars* » (exprimés en dollars de 1987) (6).

Cette estimation de « *231 millions de dollars* » reposait sur divers calculs (voir plus loin l'analyse des « *802 millions de dollars* », provenant de la même équipe et de la même méthode), qui peuvent être reproduits avec de nouveaux paramètres. C'est ce que réalisa en 1993 l'Office of Technology Assessment (organisme public des États-Unis d'Amérique, aujourd'hui dissout). En augmentant le "coût d'opportunité" du capital (voir plus loin) de 9 % à un taux variant dans le temps de 14 % à 10 %, et en ajustant au taux d'inflation de la période considérée aux États-Unis d'Amérique, le coût "officiel" (cité par tous, notamment par les firmes) de recherche et développement devint "359 millions de dollars" (dollars de 1990) (7).

Une simple actualisation prenant en compte l'inflation porta ces "359 millions de dollars" à 473 millions en 2000, somme que les firmes pharmaceutiques arrondirent à "500 millions de dollars" (8).

Entre 1991 et 2002, les coûts de recherche et développement "officiels" proviennent ainsi tous d'une actualisation par rapport à l'inflation de l'estimation du Tufts Center publiée en 1991, calculée à partir d'un échantillon de médicaments dont le développement clinique a commencé entre 1970 et 1982 (4).

Cette équipe a refait une estimation en 2001, avec de nouvelles données recueillies auprès d'un échantillon de firmes. Elle conclut à un coût de recherche et développement de « *802 millions de dollars* » (en dollars de 2000) (4).

Un institut universitaire financé par les firmes. Avant d'analyser cette estimation, il est utile de préciser que le Tufts Center for the Study of Drug Development est un institut spécialisé dans l'industrie pharmaceutique, rattaché à l'Université de Tufts (Boston, États-Unis d'Amérique), mais financièrement indépendant de l'Université. Il dispose d'une base de données unique au monde, fournies par les firmes pharmaceutiques. Le Tufts Center est financé à 65 % par des dons provenant notamment de firmes pharmaceutiques, et par la vente de divers produits et services (études, séminaires, etc.) (**b**)(5).

Une estimation, plutôt qu'une "donnée"

Malgré sa précision apparente, « *802 millions de dollars* », ce coût de recherche et développement provient autant de données fournies par les firmes que de calculs plus ou moins vérifiables et contestables.

Des difficultés méthodologiques à résoudre. Les « *802 millions de dollars* » ne sont pas une moyenne de coûts réels précisément comptabilisés, mais une estimation assez complexe. En pratique, il est en effet difficile de précisément imputer un coût de recherche et développement à un médicament donné. Cette difficulté est due notamment au fait que, surtout dans les premières étapes de recherche et développement, les activités de recherche ne sont pas forcément liées spécifiquement à un médicament donné, mais à plusieurs substances plus ou moins apparentées, dont certaines seront commercialisées, et d'autres non.

Cette notion d'échec est importante puisqu'une firme pharmaceutique doit recouvrir l'ensemble de ses frais de recherche et développement avec les seuls médicaments qui sont effectivement commercialisés. Les coûts de recherche et développement sont donc exprimés le plus souvent "échecs compris" ; c'est le cas des « *802 millions de dollars* ».

Un autre facteur important d'imprécision des estimations du coût de recherche et développement découle du fait que cette dernière se déroule sur plusieurs années, ce qui rend difficile sa comptabilisation précise. Il existe de ce fait un risque de sous-estimation des coûts par oubli de certaines dépenses, et de surestimation par imputation à un médicament de dépenses qui ont concerné aussi d'autres substances.

Pour compléter les données qui lui manquaient pour son étude spécifique, l'équipe du Tufts Center a construit des estimations "moyennes" à partir de sa base de données (voir plus loin).

Un échantillon secret de 68 médicaments provenant de dix firmes. Les « *802 millions de dollars* » résultent d'une étude conduite auprès de 10 firmes pharmaceutiques (4 classées parmi les 10 premières firmes mondiales, 4 situées entre la dixième et la vingtième place et 2 moins bien classées) (4). L'étude a porté sur 68 médicaments tirés au sort dans le portefeuille des 10 firmes ; ils devaient tous avoir été développés par les firmes concernées (pas de médicament acheté ou sous licence) ; leur développement clinique devait avoir commencé entre 1983 et 1994 ; les coûts ont été comptés jusqu'à la fin 2001 (27 des 68 médicaments avaient reçu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) à la fin 2001) (4). Le nom des firmes, des médicaments, et toutes les autres informations utilisées par l'équipe du Tufts Center ne sont pas publiés, ayant été fournis par les firmes sous condition de confidentialité.

Des pondérations issues d'une base de données plus large. Les données fournies pour les 68 médicaments concernaient les seuls coûts de développement clinique (humain et animal) (4). Les coûts de développement préclinique et de recherche fondamentale ont été ►►

a- L'expression recherche et développement ("R&D") désigne dans les secteurs industriels un ensemble d'activités comprenant de la recherche plus ou moins fondamentale et du développement plus ou moins appliqué. Les firmes pharmaceutiques ont tendance à privilégier le mot de recherche, plus noble, qui sous-entend, outre la mise au point du produit industriel qu'est le médicament, une contribution des firmes au développement de la science elle-même. En pratique, la recherche et développement pharmaceutique s'appuie le plus souvent sur des découvertes de la recherche fondamentale publique (identification de récepteurs, hypothèses de mécanismes d'action, etc.).
De manière résumée, la recherche et développement pharmaceutique comprend les différentes étapes suivantes : synthèse ou extraction d'une molécule à effet pharmacologique potentiel ; tests d'exploration de l'activité pharmacologique (sur cellules, tissus, animaux, programmes informatiques) ; mise en forme de la substance sous une forme administrable à l'homme ; études de toxicité (sur tissus et animaux) ; essais cliniques (trois phases avant autorisation de mise sur le marché (AMM) ; phase IV après AMM) ; mise au point de processus de fabrication de la substance en grande quantité. Les deux premières étapes correspondent plutôt au concept de recherche, les suivantes à celui de développement (réf. 7).

b- Le site internet du Tufts Center cite plusieurs représentants de firmes pharmaceutiques très enthousiastes sur ses travaux. Par exemple : « Si quelqu'un me demandait s'il doit joindre le Tufts Center [en tant que sponsor NDLRJ, je lui recommanderais absolument. Nous sommes sponsor depuis longtemps et je pense que le type d'informations que produit le Tufts Center ne se trouve nulle part ailleurs » (représentant de la firme Abbott) (réf. 5).

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

► calculés comme une portion des coûts de développement total, à partir de la base de données du Tufts Center (plusieurs centaines de médicaments) (4).

Les coûts de recherche et développement ont ensuite été calculés à partir des coûts de développement clinique provenant de l'échantillon, pondérés d'un taux d'échec et d'une durée de développement moyens calculés à partir de la base de données (4).

Au total, les « *802 millions de dollars* » résultent de calculs avec les paramètres suivants : 21,5 % des médicaments entrés en phase I des essais cliniques recevant effectivement une autorisation de mise sur le marché (AMM) ; coûts de développement préclinique (y compris coût de "recherche") s'élevant à 30 % des coûts de développement total ; délai entre le début des essais cliniques et l'AMM de 90,3 mois (7 ans et 6 mois) ; durée de développement préclinique de 5 ans ; coût d'opportunité du capital investi de 11 % par an (4).

Des calculs financiers. La notion de coût d'opportunité (alias coût du capital) est introduite par l'équipe du Tufts Center pour prendre en compte le fait que la recherche et développement nécessite des dépenses plusieurs années avant des recettes associées. Cette notion économique vise à valoriser ce que les firmes pharmaceutiques auraient pu espérer gagner en investissant ailleurs qu'en recherche et développement, par exemple en placements boursiers.

Les « *802 millions de dollars* » se répartissent en : 335 millions de dollars de coût de développement préclinique, dont 214 millions de coût du capital (63,9 %) ; et 467 millions de dollars de coût de développement clinique, dont 185 millions de dollars de coût du capital (39,6 %). Au total, le coût du capital représente 399 millions des « *802 millions de dollars* » (49,8 %) (4).

De multiples limites au niveau de preuves de l'estimation

Les « *802 millions de dollars* » de coût de recherche et développement sont contestables pour de nombreuses raisons.

Une source unique et non vérifiable. L'origine unique de l'estimation accrédite l'idée d'une donnée "officielle", d'autant que les firmes la citent avec constance, alors qu'il s'agit en fait d'un résultat isolé. L'étude en elle-même est invérifiable, puisque les données ont été fournies par les firmes au seul Tufts Center, et qu'elles sont confidentielles. Un tel défaut est rédhibitoire quant à la valeur de preuve des « *802 millions de dollars* », puisque l'estimation n'est pas reproductible par d'autres équipes. Il s'agit donc de faire confiance, ou non, au Tufts Center et aux firmes qui ont fourni les données.

Des conflits d'intérêts évidents. Les firmes ont évidemment intérêt à exagérer leurs coûts de recherche et développement, et le Tufts Center a pour clients essentiels les firmes pharmaceutiques : les conflits d'intérêts sont nombreux dans une telle situation. L'Office of Technology Assessment relevait ainsi en 1993 que l'utilisation politique potentielle des résultats de l'étude du Tufts Center pouvait inciter les firmes à exagérer leurs coûts, sans risque d'être découvertes (7). Cette remarque de bon sens est encore plus vraie en 2003, alors que le coût de recherche et développement est devenu un cheval de bataille des firmes pharmaceutiques.

Une étude non représentative de tous les médicaments. L'estimation du Tufts Center n'est pas représentative de l'ensemble des nouveaux médicaments, pour plusieurs motifs.

Cette estimation concerne des nouveaux médicaments au sens de "nouvelles entités chimiques" (4). Or les nouvelles entités chimiques ne représentent pas le cas général des nouveaux médicaments mis sur le marché. Selon un auteur issu d'une firme pharmaceutique, les nouvelles entités chimiques ont représenté seulement 332 des 1 375 médicaments mis sur le marché dans le monde entier pendant la période 1975-2000 (24,1 %) (à côté de nouvelles indications, nouvelles formes, nouveaux dosages, nouvelles associations, etc.) (9). Selon la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique, les nouvelles entités chimiques ont représenté 35 % (361 sur 1 035) des médicaments mis sur le marché dans ce pays pendant la période 1989-2000 (10).

Les nouveaux médicaments qui ne correspondent pas à une nouvelle entité chimique entraînent des coûts de recherche et développement inférieurs, car ils ne nécessitent pas a priori de passer par toutes les étapes. Les nouvelles indications sont accordées en général sur la base d'essais cliniques seulement ; les compléments de gamme et les associations de substances reçoivent une autorisation de mise sur le marché en général sans essai clinique (**c**).

Sous-estimation des financements publics. L'échantillon utilisé par l'équipe du Tufts Center comprend des médicaments complètement développés en interne par les 10 firmes (4). Or, une recherche et développement entièrement réalisée "en interne" n'est pas non plus le cas général des nouveaux médicaments, une partie importante de la recherche et développement étant réalisée ou financée par le secteur public (tout particulièrement aux États-Unis d'Amérique, d'où proviennent environ la moitié des nouvelles entités chimiques).

Ainsi, une étude publiée par le National Bureau of Economic Affairs américain a montré par exemple que 14 des 21 médicaments majeurs de la période 1965-1992 avaient bénéficié de financements publics pour leur recherche et développement (8). Une étude réalisée par le National Institutes of Health (NIH) américain, à la demande de l'association de consommateurs Public Citizen, a également montré que la recherche publique avait joué un rôle déterminant dans la recherche et développement des 5 médicaments les plus vendus dans le monde en 1995 (*aciclovir*, *captopril*, *énalapril*, *fluoxétine*, *ranitidine*) (**d**) (8,11).

Cette implication du secteur public ne se limite pas à la recherche fondamentale, mais va jusqu'à la réalisation et le financement d'essais cliniques (**e**).

Un échantillon très petit. Au plan méthodologique, il faut également signaler que le coût de la "phase III" des essais cliniques, qui représente les deux tiers des coûts du développement clinique dans l'étude du Tufts Center, est indiqué pour seulement 33 des 68 médicaments de l'échantillon (compte tenu notamment de l'arrêt de développement de certains médicaments en phases I ou II) (4). Ces 33 médicaments représentent une proportion très faible du nombre de médicaments mis sur le marché en douze ans (durée de la période étudiée par le Tufts Center) : les années 1990 à 1999, par exemple, ont vu la mise sur le marché de 284 nouvelles entités chimiques aux États-Unis d'Amérique (4).

Des paramètres de valeur contestable. Tous les paramètres utilisés par l'équipe du Tufts Center sont de valeur contestable par nature, puisque non vérifiables, notamment ceux qui concernent le taux d'échec, la durée réelle de recherche et développement, et le pourcentage de coût que représente le développement préclinique par rapport au développement total.

Le coût de recherche et développement est très sensible aux variations de ces paramètres. Les « *802 millions de dollars* » deviennent ainsi 734 millions si l'on prend un taux de réussite global de 23,5 % plutôt que les 21,5 % retenus dans l'étude (**f**) (4).

Le coût d'opportunité du capital est également sujet à débat. Ce coût

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

a été calculé par le Tufts Center à partir des performances boursières des firmes pharmaceutiques pendant la période 1985-2000 (4). Cette méthode présente une certaine logique pour des financiers, mais elle peut paraître paradoxale à des non-initiés. Selon ce raisonnement, plus la valeur des actions des firmes pharmaceutiques augmente, plus le coût du capital est élevé, et donc plus le coût de recherche et développement est élevé... En somme, il suffirait que les firmes pharmaceutiques soient moins profitables pour que le coût de recherche et développement diminue.

Or le coût d'opportunité du capital est un facteur crucial dans l'estimation du coût de recherche et développement par le Tufts Center, comme le montre son poids dans le coût de développement préclinique (63,9 %). Ainsi, un demi-point de taux en plus ou en moins par rapport aux 11 % retenus correspond à 25 millions de dollars (4).

Une durée de recherche retenue trop longue. Dans son étude de 1991, le Tufts Center avait calculé les coûts d'opportunité en prenant une durée de 98,9 mois (8 ans et 3 mois) entre le démarrage des essais cliniques et l'autorisation de mise sur le marché (4). Cette durée a été ramenée à 90,3 mois (7 ans et 6 mois) dans l'étude de 2001, en raison d'une diminution importante dans les délais d'obtention d'une AMM aux États-Unis d'Amérique (4).

Or une autre équipe du Tufts Center a évalué à 87,4 mois cette durée pour les médicaments mis sur le marché entre 1996 et 1998, et même 80,6 mois pour les médicaments ayant été considérés par la Food and Drug Administration américaine comme prioritaires, ce qui a été le cas de 35 % des médicaments de la période considérée (12). Selon cette équipe du Tufts Center, les moyennes observées sur la période 1996-1998 correspondent à une baisse de 19 % de la durée des essais cliniques et de 31 % du temps d'octroi de l'AMM par rapport à la période 1993-1995 (12).

Cette dernière étude montre aussi que la durée entre le début des essais cliniques et l'AMM est très variable d'une classe thérapeutique à l'autre, ce qui limite l'intérêt de la notion de "moyenne". Ainsi, cette durée a été de 44,7 mois seulement pour les 9 antirétroviraux mis sur le marché entre 1996 et 1998, médicaments pourtant parmi les plus chers de tous (12).

La moitié seulement est effectivement dépensée. Une mise en perspective essentielle consiste à remarquer que les coûts d'opportunité représentent pratiquement la moitié des « *802 millions de dollars* » : 399 millions de dollars. Si ce coût correspond bien à une logique comptable classique, il n'en reste pas moins important de considérer que les firmes pharmaceutiques n'ont réellement dépensé (décaissements) que la moitié des « *802 millions de dollars* ».

Avantages fiscaux omis. Par ailleurs, la même logique comptable aurait voulu que les auteurs du Tufts Center prennent en compte les avantages fiscaux particuliers des dépenses de recherche et développement, considérables par rapport aux placements financiers, ce qu'ils n'ont pas fait. Les dépenses de recherche et développement sont en effet déductibles du montant imposable, contrairement aux placements financiers (7).

De plus, il existe plusieurs motifs donnant droit à des crédits d'impôts (réductions d'impôts) supplémentaires pour la recherche et développement. Aux États-Unis d'Amérique, les firmes pharmaceutiques peuvent déduire de leurs impôts 20 % de certaines de leurs dépenses de recherche et développement ; ce pourcentage est de 25 % au Royaume-Uni (13, 14).

Il existe aussi des avantages fiscaux aux États-Unis pour les nombreux médicaments qui obtiennent le statut de médicament orphelin : 50 % des coûts de développement clinique sont déductibles des impôts (13). Au total, les firmes pharmaceutiques ont dans ce pays un taux d'imposition sensiblement inférieur à celui des autres secteurs industriels : 26 % contre 33 % en moyenne (13).

L'Office of Technology Assessment considérait que le coût réel de la recherche et développement est le coût après impôts (7). Suivant cette logique, l'association Public Citizen estime que le coût réel de recherche et développement pour les firmes est le coût décaissé, après impôts. Cela diminue des trois quarts environ le coût rapporté par le Tufts Center (15).

Surestimation du coût des essais cliniques. Les résultats de l'étude du Tufts Center sont supérieurs voire très supérieurs à d'autres estimations.

L'équipe du Tufts Center établit à 115 millions de dollars décaissés le coût moyen de la phase III du développement clinique d'un médicament obtenant l'AMM (4). Ce coût de 115 millions de dollars conduirait à un coût par patient et/ou à un nombre de patients impliqués dans les essais cliniques qui semblent peu crédibles.

Des données issues du National Cancer Institute des États-Unis d'Amérique ont permis d'évaluer le coût moyen d'un essai de phase III à 7 000 dollars par patient en 1995-1996 (16). Appliquer ces 7 000 dollars par patient aux 115 millions de dollars de phase III de l'étude du Tufts Center signifierait que plus de 16 000 patients ont été inclus dans des essais cliniques de phase III, ce qui est manifestement erroné. L'équipe du Tufts Center a comptabilisé en effet dans son étude 5 303 patients en moyenne pour l'ensemble des trois phases de développement clinique avant obtention de l'AMM (4).

Et ces 5 303 patients correspondent déjà au double des 2 667 patients comptabilisés par la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique à partir des 185 nouvelles entités chimiques ayant obtenu leur AMM dans ce pays entre 1995 et 1999 (17).

Enfin, dans le cas particulier des médicaments orphelins, les données officielles des États-Unis d'Amérique permettent d'établir à seulement 8 millions de dollars le coût moyen de recherche et développement (échecs compris et avant impôt) des 36 médicaments orphelins autorisés en 1998 et 1999 (18). Ce coût s'est élevé à 11 millions de dollars pour la période 1998-2000 pour l'ensemble des médicaments orphelins, et à 34 millions de dollars pour les nouvelles entités chimiques (17 millions après impôt) (17).

Un coût à rapporter aux profits

Quel que soit le coût réel de recherche et développement, il est à rapporter aux autres dépenses des firmes pharmaceutiques d'une part, et à leurs revenus d'autre part.

Des milliards de dollars aussi en promotion. Les firmes pharmaceutiques dépensent en publicité des sommes comparables à celles qu'elles consacrent à la recherche et développement. Les firmes françaises par exemple déclarent consacrer 12,1 % de leur budget à la recherche et développement versus 11 % à la publicité-information (19).

En 2002, cinq firmes (par ordre d'importance Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck, AstraZeneca et Johnson & Johnson) ont dépensé chacune plus de 1,3 milliard de dollars en promotion, la première d'entre elles atteignant presque 3 milliards (20). En 2002 toujours, six médicaments (par ordre d'importance Inexium°, Vioxx°, Tahor°, Ogast°, Zocor° et Celebrex°) ont bénéficié d'un budget promotionnel supérieur à 500 millions de dollars chacun, Inexium° remportant la palme avec 756 millions (20).

La publicité grand public pour des médicaments de prescription a dépassé 3 milliards de dollars en 2001, dont 459 millions pour la firme GlaxoSmithKline (20). ►►

c- Ces médicaments qui ne sont pas des nouvelles entités chimiques, et qui coûtent moins cher en recherche et développement, ne sont pas pour autant forcément des médicaments "au rabais", comme le démontre chaque année le Palmarès de la revue Prescrire. Le progrès thérapeutique ne se mesure pas à la "nouveauté" du processus de fabrication, du mécanisme d'action ou de la molécule, mais à la balance bénéfices-risques pour les patients.

d- Le site internet de Public Citizen, (http://www.citizen.org), ainsi que celui d'une autre association de consommateurs des États-Unis, Consumer Project for Technology (http://www.cptech.org), proposent de nombreux documents utiles sur les firmes pharmaceutiques, notamment sur les coûts de recherche et développement.

e- La recherche et développement totalement réalisée en interne n'est pas représentative non plus parce que les plus grandes firmes pharmaceutiques possèdent dans leur portefeuille une proportion de plus en plus importante de médicaments exploités sous licence, et dont la recherche et développement a été réalisée plus ou moins complètement par une autre société. La première firme pharmaceutique mondiale, Pfizer, a tiré ainsi 53 % de son chiffre d'affaires 2002 de médicaments sous licence (réf. 28).

f- Il est important de noter aussi que le pourcentage de médicaments qui sont mis sur le marché par rapport aux médicaments étudiés en recherche et développement ne recouvre pas que des échecs techniques ou médicaux. Il recouvre aussi des décisions d'abandon motivées par des considérations commerciales (marché jugé insuffisant).

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ENQUÊTE

POINT DE VUE DE LA RÉDACTION

Coût de la recherche pharmaceutique en augmentation : pourquoi et pour quoi faire ?

Le coût de recherche et développement pharmaceutiques a augmenté au cours des vingt dernières années, même si nous sommes encore loin du "milliard de dollars" prédit « pour très bientôt » par la firme Eli Lilly en 1991 (1,2). Cette inflation est souvent attribuée à celle des coûts de développement clinique (2).

Des essais plus longs ? *Les essais cliniques des médicaments visant des maladies chroniques nécessitent plus de temps que ceux évaluant des médicaments destinés à des traitements occasionnels (antibiotiques par exemple), même si les critères d'efficacité habituellement choisis par les firmes sont des critères intermédiaires (taux de cholestérol, etc.), et non des faits cliniques tangibles.*

Mais les chiffres d'affaires sont sans commune mesure. Le marché mondial des céphalosporines par exemple, premier chiffre d'affaires en infectiologie, représente seulement le tiers du chiffre d'affaires des antiulcéreux en 2002 (21,9 milliards de dollars) (3).

Des AMM plus longues à obtenir ? *Les firmes pharmaceutiques contestent souvent la lenteur des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (et d'autres décisions éventuelles telles que la fixation d'un prix), qui augmente de fait les coûts d'opportunité des sommes investies en recherche.*

Pourtant, dans l'étude du Tufts Center, la période d'enregistrement des médicaments a été réduite de 12,1 mois entre 1991 et 2002 (2). La Conférence internationale d'harmonisation (ICH), créée à l'initiative des firmes, conduit rapidement à une harmonisation des exigences des autorités sanitaires des États-Unis d'Amérique, de l'Europe et du Japon, ce qui entraîne des économies et des délais moindres pour les firmes. Des "certificats complémentaires de protection" qui rajoutent jusqu'à 5 ans d'exclusivité de protection après l'échéance du brevet des médicaments, ont été mis en place, ce qui prolonge la durée des ventes à prix fort (4).

Des AMM plus difficiles à obtenir ? *Les firmes soutiennent souvent que les exigences des autorités sont de plus en plus difficiles à satisfaire.*

Pourtant, les années 1980 et 1990 ont vu se mettre en place des systèmes d'obtention accélérée ("fast track") d'AMM, notamment sous la pression des malades du sida. Et les AMM délivrées sur la base de preuves incomplètes sont aujourd'hui légion, comme on peut s'en rendre compte en lisant régulièrement le "Rayon des nouveautés" de la revue Prescrire, notamment pour les cancers ou les maladies orphelines. Et lorsque des AMM ont été accordées sous condition d'essais complémentaires, ces essais sont fournis seulement dans une minorité des cas (5).

Le nombre de patients à inclure dans les essais cliniques comparatifs pour obtenir un résultat probant est également souvent mis en avant par les firmes. En fait, ce nombre est d'autant plus grand que la différence entre les traitements comparés est faible. En d'autres termes, les essais comparatifs sont surtout coûteux pour les "me too" (a) et autres médicaments peu différents du médicament de référence, ou peu efficaces. Mais les "me too" ont probablement coûté moins cher en recherche préclinique, puisqu'ils s'inspirent largement du médicament original.

Une recherche à bout de souffle ? *Dans les années 1980 et 1990, certains parlaient déjà d'un épuisement de la recherche pharmaceutique, en précisant immédiatement qu'il s'agissait d'un épuisement de la recherche classique par criblage des molécules, et que les biotechniques promettaient un nouvel Âge d'or (6). Cet Âge d'or n'a pas réellement existé pour les patients.*

Aujourd'hui, on promet une Renaissance grâce à la génomique, voire la protéomique. Il a ainsi été estimé que la génomique pourrait faire baisser le coût de recherche et développement de 300 millions de dollars (7). Ces prédictions hasardeuses ont surtout pour but de convaincre les investisseurs de quitter une bulle spéculative pour une autre.

Une recherche dispendieuse. *Les firmes pharmaceutiques, enrichies et grisées par les médicaments "milliardaires" de la décennie 1990, ont aujourd'hui des coûts de fonctionnement très élevés : recours croissant à une sous-traitance faisant chèrement payer des gains de temps ou des baisses de risque de développement ; inflation des droits de propriété intellectuelle à payer (royalties, etc.) ; salaires disproportionnés.*

La fin d'un modèle ? *Du point de vue de la santé publique, les sommes dépensées pour mettre sur le marché un énième "me too" sont absurdement trop élevées. Cela ne dissuadera cependant pas une firme de les investir, si cela lui permet de prendre une part d'un marché représentant plus de dix milliards de dollars annuels (anti-ulcéreux, hypocholestérolémiants, antidépresseurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens) (4).*

À l'inverse, ces mêmes sommes sont ridiculement petites s'il s'agit de trouver un antituberculeux efficace en traitement court (2 millions de morts par an dans le monde). Pourtant le dernier médicament spécifiquement antituberculeux a été mis sur le marché en 1964. Les firmes pharmaceutiques ne cherchant pas par elles-mêmes dans cette direction, un partenariat public-privé a été amené à se donner cette mission (8).

La question essentielle est bien là : à quoi sert de payer la recherche et développement d'un médicament qui ne présente pas d'avantage thérapeutique ou qui ne répond pas à un besoin prioritaire de santé insatisfait ? Il est temps que les pouvoirs publics mettent en place des mécanismes incitatifs à une recherche et développement orientée vers la santé publique, et pas seulement par le marché. Ce n'est qu'à cette condition que la question du coût de recherche et développement prendra tout son sens pour les professionnels de santé et les patients.

La revue Prescrire

a- On désigne par le terme anglais "me too" (moi aussi) des médicaments à structure chimique très voisine de celle d'un médicament ayant ouvert une nouvelle classe. Les firmes qui les développent ont pour objectif de prendre une part du marché, "elles aussi", du médicament princeps (par exemple, lansoprazole, puis pantoprazole, puis rabéprazole, dans le sillage de l'oméprazole) (réf. 9).

1- Prescrire Rédaction "Le coût de la recherche pharmaceutique" *Rev Prescr* 1992 ; **12** (123) : 545-546.
2- DiMasi J et coll. "The price of innovation : new estimates of drug development costs" *Journal Health Economics* 2003 ; **22** : 151-185.
3- Sellers LJ "Fourth annual 50" *Pharm Exec* May 2003 : 42-52.
4- Prescrire Rédaction "Le renforcement tous azimuts des brevets dans le domaine pharmaceutique" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (197) : 544-546.
5- "FDA releases data on phase IV commitments" *Scrip* 2003 ; (2853/54) : 19.
6- Sénard JM "Biotechnologies - chronique d'un succès annoncé" *Rev Prescr* 1996 ; **16** (168) : 898.
7- "A revolution in R&D -The impact of genomics" The Boston consulting group 2001 : 4 pages.
8- The global alliance for TB drug development. Site internet http://www.tballiance.org consulté le 4 octobre 2003.
9- Prescrire Rédaction "Me too" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (218) : 404.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ **Des médicaments "multi-milliardaires".** 36 médicaments ont eu un chiffre d'affaires annuel mondial supérieur au milliard de dollars en 2001 (21). Les dix premiers médicaments ont eu un chiffre d'affaire supérieur à 2,7 milliards de dollars chacun en 2002, Tahor° atteignant presque 8 milliards (20). La première firme mondiale, Pfizer, commercialise 10 médicaments ayant rapporté chacun plus d'un milliard de dollars en 2002 (20).

Des profits et des salaires record. Les firmes pharmaceutiques sont, depuis 30 ans au moins, en tête de tous les secteurs industriels pour la profitabilité (22). Selon une étude réalisée par la revue *Fortune*, les profits des firmes pharmaceutiques se sont élevés à 18,5 % des ventes en 2001, versus 12,5 % pour la recherche et développement. Ces 18,5 % sont 8 fois supérieurs à la médiane des 500 premières entreprises mondiales tous secteurs confondus, et nettement supérieurs au taux de profit du deuxième secteur, la banque (13,5 %) (22). Les firmes pharmaceutiques ont encore surclassé tous les autres secteurs pour leur profitabilité en 2002, « *malgré leurs difficultés très fortement médiatisées* », selon une source proche des firmes (23).

Une étude réalisée par des économistes de l'Université de Montréal, sur 9 des plus grandes firmes pharmaceutiques mondiales, a montré qu'elles avaient dépensé 113 milliards de dollars en recherche et développement pour la période 1991 à 2000, et versé dans le même temps 146 milliards de dividendes à leurs actionnaires (**g**) (24).

Le personnel des firmes pharmaceutiques est mieux payé que celui des autres secteurs industriels. Une étude réalisée sur l'industrie pharmaceutique française montre ainsi que « *l'industrie pharmaceutique paie largement plus que l'ensemble de l'industrie manufacturière* », à sexe et niveau de qualification identiques (25).

Une étude portant sur 9 firmes pharmaceutiques a montré que leurs PDG avaient gagné en moyenne (salaire + vente de stock options) chacun 21 millions de dollars en 2001 (hors valorisation des stock options non vendues) (**h**) (**i**) (26).

Ce haut niveau de salaire dans les firmes pharmaceutiques a bien entendu une conséquence directe sur le coût de recherche et développement. Par exemple, les médecins qui recrutent des patients pour des essais cliniques reçoivent plusieurs milliers d'euros au minimum par patient. Un cabinet de médecine générale britannique bien organisé peut ainsi gagner 20 000 euros par an, pour trois heures de travail par semaine (27).

Au total, ces points de repères sur les chiffres d'affaires, taux de profits et salaires, montrent que si les coûts de recherche et développement sont élevés, c'est aussi parce que les firmes pharmaceutiques ont des coûts de fonctionnement très élevés, dus au fait que tout le monde veut "profiter" d'une industrie considérée comme très riche : personnels, actionnaires, chercheurs, sous-traitants, etc. ; sans oublier de trop nombreux professionnels de santé qui veulent aussi "leur part du gâteau" (lire page 786).

Pour une transparence sur les coûts réels et légitimes de recherche et développement

En somme, l'analyse des « *802 millions de dollars* » de l'étude du Tufts Center montre que cette estimation est peu fiable pour de nombreuses raisons. Le coût réel est vraisemblablement largement inférieur.

Il est extrêmement regrettable que les pouvoirs publics, en France et ailleurs, ne se donnent pas les moyens de mieux connaître le coût réel de recherche et développement des médicaments, en particulier le coût des essais cliniques, alors qu'ils prennent régulièrement des décisions en faveur des firmes sur la foi d'un « *coût gigantesque* » de recherche et développement : généralisation internationale du droit des brevets ; certificats complémentaires de protection allongeant la durée des brevets ; protection accrue des données issues des essais cliniques ; prix de plus en plus élevés pour les médicaments ; etc.

Quand les pouvoirs publics cèdent aux revendications des firmes pharmaceutiques, notamment en matière de prix des nouveaux médicaments, sans avoir de données fiables sur les coûts de recherche et développement, ils bafouent les règles élémentaires de bonne gestion. Au risque de plus en plus évident d'accélérer la banqueroute des systèmes solidaires de protection sociale.

©LRP

g- Ils s'agissait des firmes Abbott, BMS, Lilly, GlaxoWellcome, Merck, Pfizer, Schering-Plough, SmithKline Beecham et Warner Lambert (réf. 24).

h- Il s'agissait des firmes Abbott, Allergan, BMS, Lilly, Merck, Pfizer, Pharmacia, Schering-Plough et Wyeth (réf. 25).

i- Le PDG de la firme GlaxoSmithKline a demandé en 2002 à être augmenté, pour bénéficier d'un salaire de 30 millions de dollars annuels. Cette augmentation, que les représentants des actionnaires ont rejetée parce qu'en décalage avec la performance boursière de l'entreprise, était conçue pour placer le PDG de la firme britannique au niveau des PDG des firmes américaines. Le PDG de la firme GlaxoSmithKline a évoqué un risque de « manque de motivation » si on lui refusait l'augmentation qu'il demandait. (réf. 29).

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Prix des médicaments remboursables : quelle logique ? Première partie - Années 1990 : une libéralisation internationale croissante défavorable au contrôle des prix des médicaments" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (222) : 782-786.

2- Prescrire Rédaction "Prix des médicaments remboursables : quelle logique ? Deuxième partie - Prix proportionnels à l'innovation : principe raisonnable, maigres résultats" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (223) : 859-863.

3- Prescrire Rédaction "Prix des médicaments remboursables : quelle logique ? Troisième partie - Remises de fin d'année : un système discret mais peu efficace de maîtrise des dépenses" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (234) : 855-859.

4- DiMasi J et coll. "The price of innovation : new estimates of drug development costs" *Journal Health Economics* 2003 ; **22** : 151-185.

5- Tufts center for the study of drug development. Site internet http://csdd.tufts.edu consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 9 pages).

6- DiMasi J et coll. "Cost of innovation in the pharmaceutical industry" *Journal Health Economics* 1991 ; **10** : 107-142.

7- "Pharmaceutical R&D : costs, risks, and rewards" Office of Technology Assessment 1993 : 71 pages.

8- Public citizen " Rx R&D myths : the case against the drug industry's R&D « scare card » ". Site internet http://www.citizen.org consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 38 pages).

9- Barral E "26 ans de résultats de la recherche pharmaceutique dans le monde (1975-2000) - Systèmes de prix et financement de la recherche" Aventis 2001 : 79 pages.

10- "Changing patterns of pharmaceutical innovation" National Institute for Health care management 2002. Site internet http://www.nihcm.org consulté le 4 octobre 2003 (sortie papier disponible : 24 pages).

11- "NIH contributions to pharmaceutical development - Case study analysis of the top-selling drugs" NIH 2001 : 38 pages.

12- Kaitin KI et Healy EM "The new drug approvals of 1996, 1997 and 1998 : drug development trends in the user fee era" *Drug Information Journal* 2000 ; **34** (1) : 1-14.

13- Guenther G "Federal taxation of the drug industry : 1990 to 1999" *Congressional research service,* Washington *2002* : 21 pages.

14- "Large UK firms get 25 % tax credit" *Scrip* 2002 ; (2740) : 3.

15- Public citizen "Tufts drug sample is skewed ; true figure of costs likely is 75 percent lower". Site internet http://www.citizen.org consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 2 pages).

16- Love J "Call for more reliable costs data on clinical trials" *Market Letter* 1997 : 24-25. Site internet http://www.cptech.org consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 2 pages).

17- Love J "Evidence regarding research and development investments in innovative and non-innovative medicines" 2003. Site internet http://www.cptech.org consulté le 2 octobre 2003 (sortie papier disponible : 34 pages).

18- Love J et Palmedo M "Costs of human use clinical trials – Surprising evidence from the US Orphan drug act" 2001. Site internet http://www.cptech.org consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 3 pages).

19- "Chiffres clés 2002" Leem 2003 : 18 pages. Site internet http://www.leem.org consulté le 4 octobre 2003.

20- Sellers LJ "Fourth annual 50" *Pharm Exec* May 2003 : 42-52.

21- "2002 - the year in review" *Scrip* 2003 ; (2823) : 2-3.

22- Public citizen "Pharmaceuticals rank as most profitable industry, again". Site internet http://www.citizen.org consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 15 pages).

23- Trombella W "Industry audit & "fab four" companies of the year". Site internet http://www.pharmexec.com consulté le 1 octobre 2003 (sortie papier disponible : 7 pages).

24- Lauzon LP et Hasbani M "Montants versés aux actionnaires". In : "Analyse socio-économique de l'industrie pharmaceutique brevetée pour la période 1991-2000" . Site internet http://www.unites.uqam.ca/cese consulté le 11 août 2003 (sortie papier disponible : 3 pages).

25- Loué JF et coll. "La santé de l'industrie pharmaceutique française" Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, 2002 : 4 pages.

26- "Profiting from pain - Where prescription drug dollars go" Families USA 2002 : 37 pages.

27- Rao JN et Sant Cassia LJ "Ethics of undisclosed payments to doctors recruiting patients in clinical trials" *BMJ* 2002 ; **325** : 36-37.

28- "GSK does most licensing but Pfizer gets most revenues" *Scrip* 2003 ; (2855) : 14.

29- "Investors force GSK to drop pay plan" *Scrip* 2002 ; (2803) : 7.

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement