

2019



MÉDICAMENTS, À QUEL PRIX ?

Ces produits de santé issus de la recherche publique payés au prix fort.

ÉTUDES DE CAS

INTRODUCTION

Dans un système de santé déjà sous tension et alors que les prix des nouveaux médicaments arrivant sur le marché sont de plus en plus élevés¹, cette étude vise à **mesurer l'effort public réalisé dans le développement de certains produits de santé** et de le mettre en regard du **coût supporté par l'État pour l'achat** de ces produits, afin de **vérifier si leur prix tient bien compte de l'investissement initialement réalisé par la puissance publique.**

L'objectif de cette étude est simple : **s'assurer que l'État ne paye pas deux fois** indûment les médicaments, une fois en recherche et développement (R&D) et une seconde fois par un tarif excessif remboursé par l'Assurance maladie, dans une logique de bonne gestion des finances publiques.

4 études de cas ont été réalisées :

- Le FibroScan®, appareil de diagnostic utilisé pour évaluer les fibroses et cirrhoses, notamment d'origine hépatique, issu de la recherche publique française ;
- Le FibroTest®, autre méthode de diagnostic, à travers des analyses de sang, utilisée également pour les maladies du foie, développée grâce à la recherche publique française. Bien que ces deux méthodes aient le même usage et des noms proches, elles sont foncièrement différentes ;
- Le Truvada®, médicament contre le VIH, dont l'usage en préventif a été permis par la recherche publique française ;
- L'insuline, utilisée dans le traitement du diabète, découvert par la recherche publique canadienne, à partir de prémices de découvertes allemande et américaine de la fin du XIX^e siècle et dont le brevet déposé par la suite par Sanofi permet de maintenir des prix élevés.

Un enseignement majeur se dégage : les investissements publics ont joué un rôle déterminant pour la découverte de ces produits, dont l'usage revient par la suite cher à l'Etat, sans que l'on sache pourtant précisément les coûts supportés par ce dernier. Cette opacité ne permet donc pas d'évaluer la justesse des prix payés par l'Etat pour bénéficier de produits qu'il a lui-même contribué à développer.

Renforcer la transparence sur les coûts réels pour l'État s'avère donc indispensable pour garantir une gestion éclairée des dépenses publiques et que l'Etat paye le prix le plus juste pour ses produits de santé. Dans un contexte de contrainte budgétaire, un effort pourrait légitimement être demandé à l'industrie pharmaceutique compte tenu des bénéfices substantiels dégagés par la vente de ces produits, afin de participer à la mobilisation collective pour garantir la soutenabilité de notre système de santé.

¹ Comme le montrent les exemples du Harvoni® (sofosbuvir/ledispavir) prix : 37 149 euros - prix octobre 2019 (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64426906>), médicament breveté par le laboratoire Gilead Sciences contre l'hépatite C, le Glivec® de Novartis contre certains cancers du sang, vendu jusqu'à 40 000 euros par an, ou encore le Zolgensma® de Novartis contre l'amyotrophie spinale, médicament le plus cher du monde, vendu aux Etats-Unis 2 millions de dollars et dont les négociations pour son prix sur le marché français doivent débiter prochainement.

01 ÉTUDE DE CAS N°1 : FIBROSCAN®

Catégorie : appareil diagnostic

Utilisation/maladie : évaluation de l'état du foie, des fibroses, cirrhoses, notamment d'origine hépatique

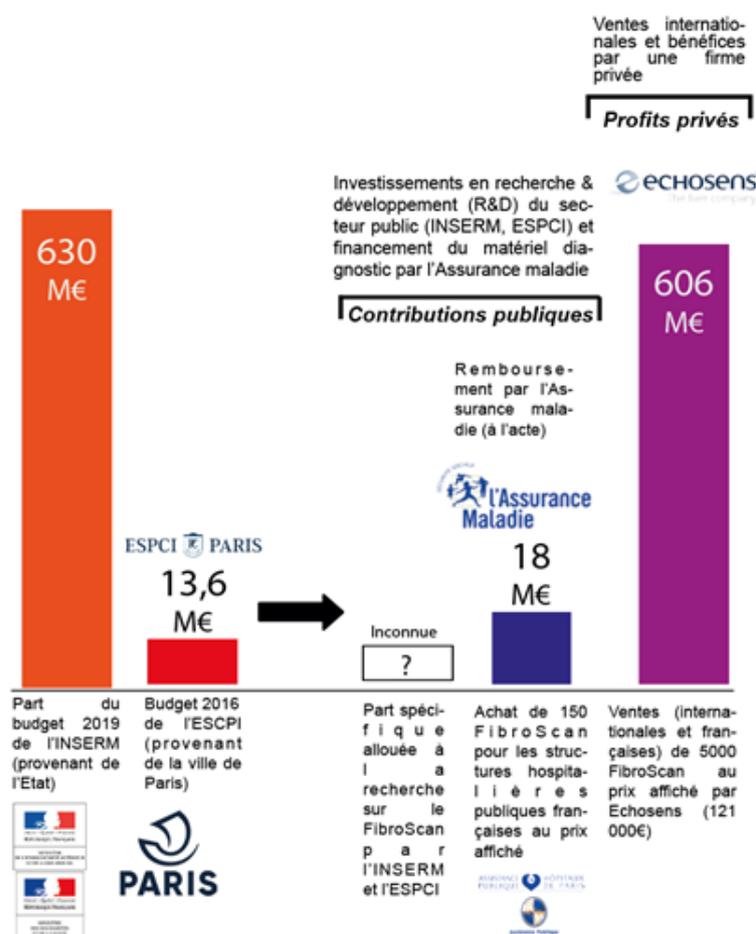
Épidémiologie : 200 000 (2017²) personnes touchées par une cirrhose en France, 473 000³ personnes vivant avec une hépatite B ou C

EN BREF

- Prix de vente affiché d'une plateforme FibroScan® : 120 000 euros*.
- Nombre de FibroScan® vendus à travers le monde selon Echosens⁴: 5 000, soit environ 600 millions d'euros de ventes.
- Dépenses du secteur public français en R&D : le FibroScan® a été développé grâce à l'INSERM et l'ESPCI dont les budgets sont respectivement de 912,56 millions d'euros⁵ (dont près de 70% proviennent de l'État ; soit 630 millions d'euros) et 21,31 millions d'euros (dont 64%, soit 13,6 millions d'euros, proviennent de la ville de Paris).

Les parts allouées spécifiquement au développement du FibroScan® (salaires des chercheurs, mise à disposition des locaux, du matériel, etc.) dans le budget de l'INSERM et de l'ESPCI restent inconnues.

- Dépenses du secteur public français pour l'achat des plateformes FibroScan® pour les 150 hôpitaux, estimées à 18 millions d'euros ; remboursés par l'Assurance maladie à travers la tarification à l'acte (31,29 euros par examen FibroScan® réalisé.)



*<https://www.medscape.com/viewarticle/844590>. Il existe plusieurs types d'appareils, notamment des appareils portables et moins chers (environ 50 000 euros), mais ce ne sont pas ceux utilisés dans les hôpitaux. Les appareils portables sont plutôt ceux utilisés par des organisations humanitaires dans des zones reculées.

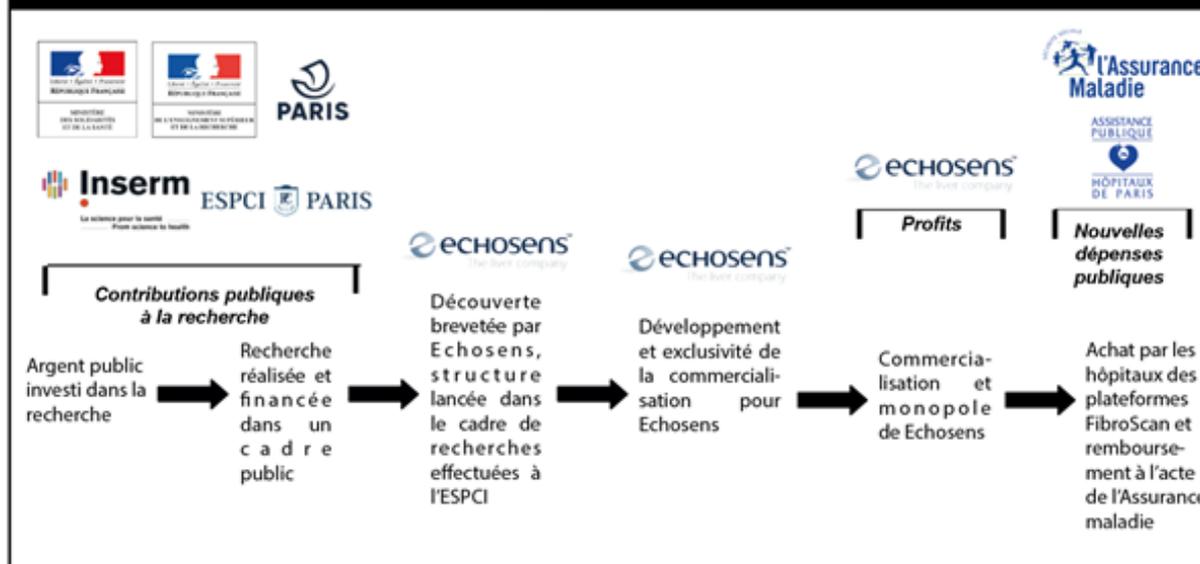
² INSERM <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>

³ INSERM : nombre de personnes touchées par l'hépatite C en France en 2014 193 000 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite> et nombre de personnes vivant avec l'hépatite B en France : 280 000 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite-b>

⁴ <https://www.echosens.com/en/company> - Prix FibroScan® <https://www.medscape.com/viewarticle/844590>

⁵ Budget 2019 de l'INSERM : <https://presse.inserm.fr/service-presse/inserm-en-chiffres/>

Le développement et la commercialisation du FibroScan



1. A quoi sert le FibroScan® ?

Le FibroScan® est un appareil de diagnostic qui sert à déterminer la présence d'une fibrose, qui est la dégradation de l'état du foie, ou à détecter une cirrhose, qui en est son état de détérioration le plus extrême.

La fibrose ou la cirrhose peuvent être causées par une hépatite virale (B ou C notamment) ou par la consommation d'alcool. Le FibroScan® s'apparente à un appareil d'échographie et permet d'effectuer ce diagnostic sans pénétrer dans le corps, une méthode dite non-invasive.

Avant l'arrivée de cette méthode, la ponction biopsie hépatique était la technique de référence, mais elle nécessitait des hospitalisations et était invasive. L'avènement de techniques non-invasives a donc considérablement amélioré la qualité de vie des personnes nécessitant ces examens et a allégé la prise en charge.

Le recours au FibroScan® est recommandé aux personnes dépistées positives à une hépatite virale (B ou C) chronique. Il permet de déterminer la stratégie thérapeutique à adopter, par exemple le moment de l'initiation au traitement pour le virus de l'hépatite B, la durée du traitement et les molécules utilisées pour le virus de l'hépatite C ou la nécessité d'avoir recours à une greffe du foie.

C'est une technique de référence recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme le FibroTest® dans le diagnostic et la prise en charge des hépatites virales B et C et de la cirrhose.

2. Qui en a financé le développement ?

Cette technologie est issue de recherches menées à l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale)⁶ puis à l'ESPCI (École supérieure de physique et chimie de la ville de Paris)⁷ en lien avec l'Institut Langevin et le CNRS (Centre national de la recherche scientifique). Des chercheurs de l'INSERM et l'ESPCI ont développé cette technologie dans ce cadre ; l'appareil a été développé « pendant neuf mois dans les sous-sols de l'ESPCI »⁸.

Une structure privée, Echosens, a ensuite été créée par les mêmes chercheurs, en 2001. Des brevets ont commencé à être déposés⁹ à partir de 2002 sur la technologie par ces chercheurs et la firme Echosens. Les premiers brevets doivent expirer en 2022. L'ESPCI est en majorité financée par des fonds publics. En 2016, les deux tiers de son budget (environ 13,6 millions d'euros) provenaient de la ville de Paris¹⁰. L'INSERM est en majorité financée par des fonds publics, à hauteur de 630 millions d'euros par an.

Au sein de ces budgets, ni la somme spécifiquement consacrée au FibroScan®, ni la forme qu'elle prend, ne sont publiques. Il semble toutefois évident qu'au moins les structures et équipements aient été mis à disposition, et que les salaires des chercheurs aient été, avant la création de la firme Echosens, pris en charge sur les budgets de l'ESPCI et l'INSERM.

Afin de pouvoir déterminer, par la suite, le prix le plus juste possible que l'État devrait payer pour acheter ces machines développées grâce à son propre investissement, il est indispensable que la transparence soit faite sur les montants investis par l'État dans la phase de recherche.

3. Combien le système de santé paie-t-il pour le FibroScan® ?

À ce jour, au moins 150 hôpitaux publics français sont équipés d'appareils FibroScan®. Les prix affichés disponibles sont d'environ 120 000 euros par appareil. L'achat de cet appareil par 150 structures à ce prix représenterait environ une dépense de 18 millions d'euros, remboursés par l'Assurance maladie à travers la tarification à l'acte (31,29 euros par examen FibroScan® réalisé selon nos recherches). Ces sommes représentent des estimations, puisque ni le prix réel (qui peut être différent du prix affiché) ni le nombre exact d'appareils achetés avec des fonds publics, directement par les hôpitaux ou remboursés par l'Assurance maladie à travers la tarification à l'acte, ne sont disponibles.

Si nous pouvons raisonnablement estimer que le prix d'achat de cette technologie est élevé, le manque de transparence sur le coût réellement supporté par l'État pour l'utilisation de ces machines, qu'il a lui-même contribué à développer, est également une entrave à la bonne gestion des deniers publics.

4. Combien le FibroScan® rapporte-t-il à Echosens ?

La firme Echosens, créée pendant le développement du FibroScan®, jouit aujourd'hui d'un rayonnement et d'un monopole international. Echosens estime avoir vendu 5 000 FibroScan® à travers le monde, ce qui selon nos calculs correspondrait à environ 600 millions d'euros de ventes. Des marges de manoeuvres pourraient donc être envisagées pour réduire les tarifs proposés par la firme Echosens à l'Assurance maladie.

6 A l'INSERM, à l'UMR 979

<http://www.idf.inserm.fr/rubriques/les-laboratoires/structures-de-recherche-paris-7/unites-de-recherche-de-paris-7/physique-pour-la-medecine>

7 « L'aventure Echosens démarre d'une thèse de doctorat sur l'élastographie impulsionnelle, réalisée par Laurent Sandrin sous la direction du Professeur Mathias FINK. Avec l'aide d'un électronicien de génie, Jean-Michel Hasquenoph, cette nouvelle technique est mise au point au Laboratoire Ondes et Acoustique au sein de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI ParisTech). Leurs recherches aboutissent notamment au premier dispositif d'élastographie impulsionnelle et au 1er imageur ultrasonore ultrarapide. À la suite de ces travaux, Echosens est fondée, en juin 2001, dans le but de transformer cette technique de laboratoire en produit. Une rencontre avec Frédéric Mal, Robert Palau et Brice Gayet de l'Institut Mutualiste Montsouris (IMM) incite les fondateurs à se concentrer sur le foie, et à tenter d'appliquer cette technologie aux maladies chroniques du foie, dans le but d'évaluer la fibrose hépatique. Après 9 mois de mise au point, un premier appareil est né : le FibroScan® ».

<https://www.echosens.com/fr/genese-d-echosens>

8 Laurent Sandrin développe : « Une fois sortis du laboratoire, le domaine médical s'imposait à nous. Robert Palau et Brice Gayet de l'Institut Mutualiste Montsouris (IMM), radiologue et chirurgien, nous ont aiguillé vers l'application de notre technologie aux maladies du foie. Installés dans les sous-sols de l'ESPCI, nous avons menés les premiers essais qui ont duré environ 9 mois. » <https://www.echosens.com/fr/genese-d-echosens>

9 Brevet déposé par Echosens https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2004016176&tab=PCTBIBLIO&_cid=P10-K196LY-98698-2

10 Extrait du rapport d'activité 2016 de l'ESPCI : https://www.espci.fr/sites/www.espci.fr/IMG/pdf/espci-test_ra-12.pdf

5. Quels problèmes cela pose-t-il ?

L'INSERM puis l'ESPCI ont permis, grâce à des financements principalement publics, le développement d'une technologie dont les profits sont désormais uniquement privés, et qui occasionnent des dépenses importantes pour l'Assurance maladie.

Après avoir contribué au financement de la recherche, le secteur public paie donc une seconde fois, pour que les structures publiques soient équipées de ces appareils, sans même avoir de visibilité sur les montants précis engagés, une aberration en termes de gestion des finances publiques.

RECOMMANDATION 1 : nécessaire transparence des investissements publics en R&D pour déterminer un prix juste des produits remboursés par l'État

Le montant exact des dépenses publiques pour la découverte du FibroScan® n'est pas connu : on sait que cette technologie est issue des recherches menées par l'INSERM et l'ESPCI, toutes deux financées en majorité par l'argent public, mais on ne sait pas précisément combien a été alloué par ces organismes au développement du FibroScan®. Or l'État, après avoir permis de développer ces machines, doit ensuite payer pour les acheter et les utiliser. Pour être capable de déterminer le prix raisonnable que l'Etat doit payer pour utiliser ces appareils, il est indispensable d'être en mesure de déterminer les montants initiaux investis.

RECOMMANDATION 2 : fixer des garanties d'accès aux produits issus de la recherche publique et commercialisés par le privé pour s'assurer qu'ils restent abordables pour l'État.

Si la recherche publique finance le développement d'un produit, des garanties quant à son accessibilité et son caractère abordable une fois mis sur le marché doivent être appliquées. À ce jour la politique de brevet ou l'octroi de licences exclusives donne carte blanche aux entreprises qui les détiennent pour commercialiser les produits, pourtant issues de la recherche publique, à n'importe quel prix.

La politique de l'ESPCI en matière de propriété intellectuelle¹¹ permet aux inventeurs de breveter en leur nom les inventions et, si la découverte doit être récompensée, elle doit toutefois demeurer accessible à l'État à un prix raisonnable quand celui-ci a financé son développement. L'INSERM ou le CNRS quant à eux valorisent le nombre de brevets déposés chaque année et utilisent ces chiffres comme des indicateurs d'une efficace et productive politique de R&D. Or, si le dépôt de brevet n'est pas suivi d'une politique de licences ouvertes ou de transferts de technologies, cela crée également un monopole.

L'octroi de licences exclusives à des firmes privées abouti à des résultats similaires au premier cas mentionné, dans la mesure où (hormis les éventuelles royalties dont la structure détentrice de droits de propriété intellectuelle bénéficierait), cette structure publique perd la main sur le fruit de ses recherches, ce qui revient à octroyer un monopole à une entreprise, obligeant l'État à payer une seconde fois pour l'achat des produits de santé en question.

11 « Depuis sa fondation l'ESPCI Paris a une forte tradition de dépôt de brevet en nom propre : ses chercheurs et enseignants-chercheurs ont la possibilité de déposer, à leurs frais, les demandes de brevets et autres titres de propriété intellectuelle résultant de leurs travaux. Cette politique a prouvé son efficacité à maintes reprises et s'est traduite par de belles réussites. Par ailleurs, l'ESPCI étant membre fondateur de l'Université de Paris-Sciences-et-Lettres (PSL), les chercheurs peuvent faire appel à leur cellule de valorisation pour trouver l'aide nécessaire à leurs démarches afin que la procédure de dépôt soit facilitée et accessible. L'ESPCI figure parmi les champions de l'innovation avec 54 brevets et 3 start-up par an alors qu'elle n'a jamais mis en place de service interne de valorisation. Cela est rendu possible grâce à la ville de Paris, créatrice de l'ESPCI en 1882 et qui a joué un rôle majeur en donnant aux chercheurs de l'École la possibilité de déposer des brevets en leur nom et à leurs frais. L'ESPCI Paris est en train d'évoluer : le chercheur hébergé dans un laboratoire de l'École garde le libre choix de la structure qui valorisera ses inventions mais l'ESPCI sera bénéficiaire de revenus et de royalties. » <https://www.espci.fr/fr/innovation/brevets/>

02 ÉTUDE DE CAS N°2 : FIBROTEST®

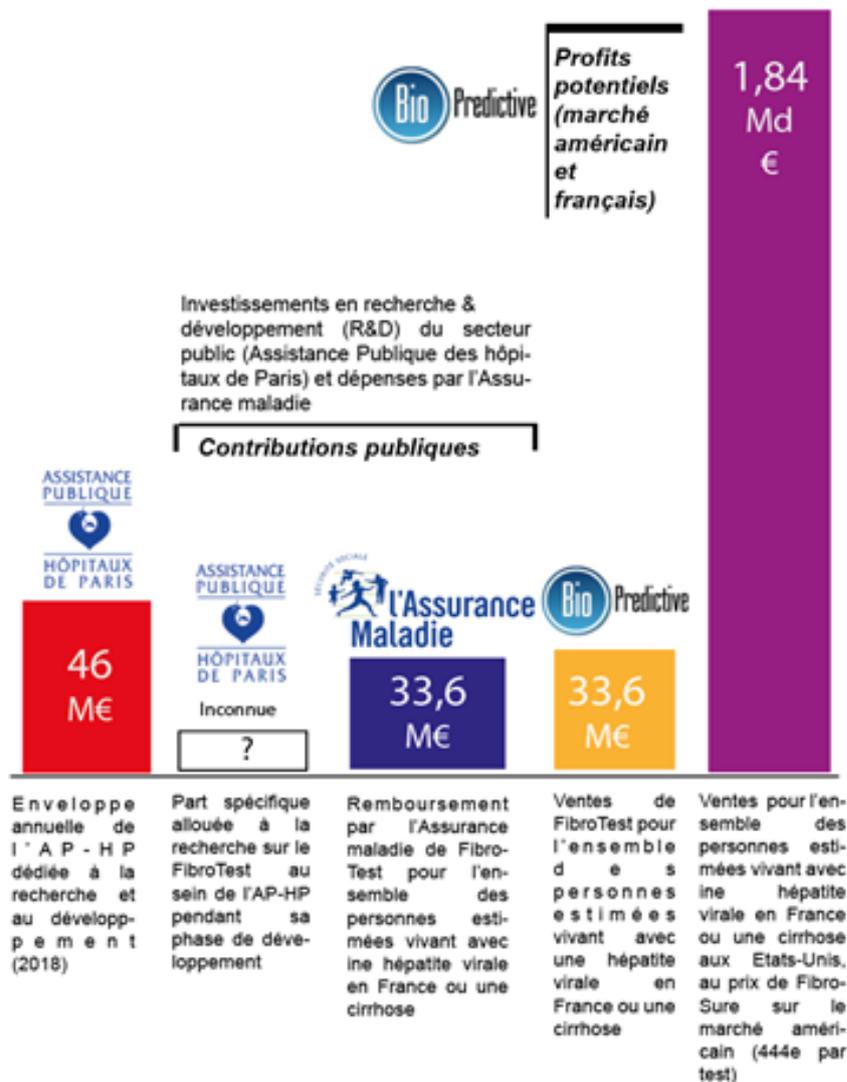
Catégorie : test diagnostic/score

Utilisation/maladie : évaluation de l'état du foie, des fibroses, cirrhoses, notamment d'origine hépatique

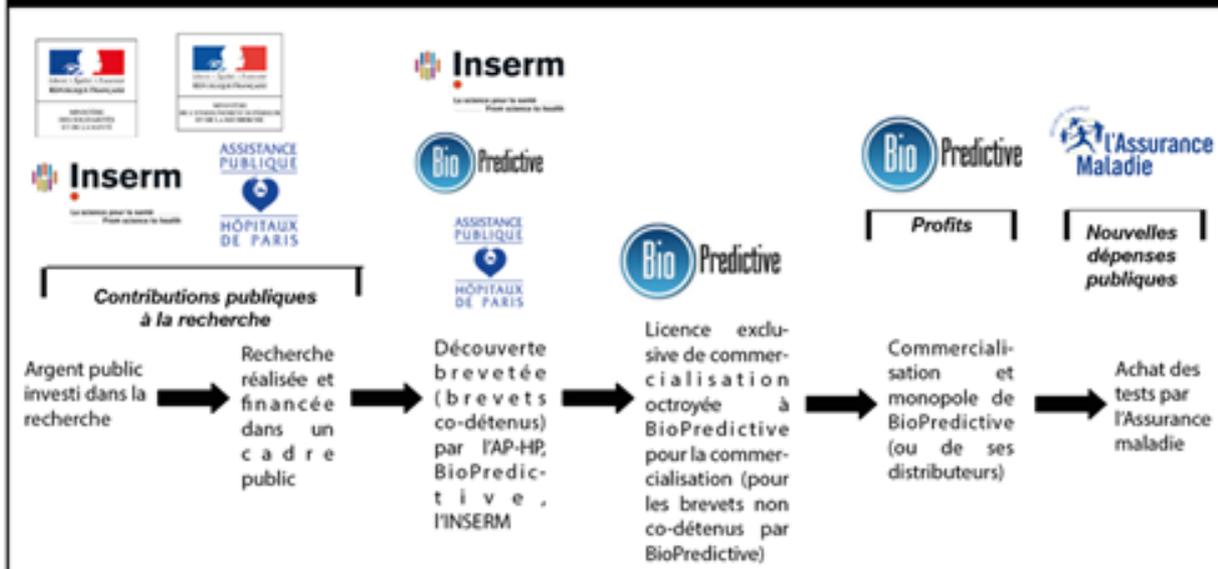
Épidémiologie : nombre de personnes touchées par une cirrhose en France : 200 000 (2017¹²) et de celles vivant avec une hépatite virale B ou C¹³ : 473 000

EN BREF

- La firme BioPredictive facture 50 euros par résultat de test de FibroTest® rendu.
- Le recours au FibroTest® au prix américain (444 euros par test) pour toutes les personnes touchées par les hépatites B et C aux Etats-Unis équivaldrait à environ 1,84 milliard d'euros de vente pour BioPredictive.
- Dépenses du secteur public français en R&D : le FibroTest® est issu de la recherche publique française, puisqu'il a été développé par des équipes de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) et de l'INSERM notamment.



12 INSERM <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>
 13 VHC : INSERM 2016 : 193 000 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite> et 280 000 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hepatite-b>



1. A quoi sert le FibroTest® ?

Le FibroTest® est une méthode de diagnostic qui sert à déterminer la présence d'une fibrose, qui est une dégradation de l'état du foie, ou à détecter une cirrhose, qui est l'un des états de détérioration le plus extrême. La fibrose ou la cirrhose peuvent être causées par une hépatite virale (B ou C notamment) ou par la consommation d'alcool.

Le FibroTest® est une méthode dite non-invasive (qui permet d'effectuer le diagnostic sans pénétrer dans le corps) : des prélèvements sanguins sont effectués dans les laboratoires d'analyses médicales et les échantillons sont envoyés à la firme BioPredictive, qui elle seule dispose d'un logiciel de calcul du score FibroTest® et facture au test rendu.

Avant l'arrivée de cette méthode, la ponction biopsie hépatique était la technique de référence, mais elle nécessitait des hospitalisations et était invasive. L'avènement de techniques non-invasives a donc considérablement amélioré la qualité de vie des personnes nécessitant ces examens et a allégé la prise en charge. Le recours au FibroTest® est recommandé aux personnes dépistées positives à une hépatite virale (B ou C) chronique. Il permet de déterminer la stratégie thérapeutique à adopter, par exemple le moment de l'initiation au traitement pour le virus de l'hépatite B, la durée du traitement et les molécules utilisées pour le virus de l'hépatite C ou la nécessité d'avoir recours à une greffe du foie.

En 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandait déjà le FibroTest® en outil de mesure de la fibrose hépatique de première ligne.¹⁴ L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande cette technique, comme le FibroScan® dans le diagnostic et le suivi du traitement des hépatites B et C et de la cirrhose.

¹⁴ Haute Autorité de Santé (HAS) : « Prise en charge des patients à risque de cirrhose : amélioration de l'évaluation de la fibrose hépatique et du diagnostic de la cirrhose non compliquée » https://www.has-sante.fr/jcms/c_476504/prise-en-charge-des-patients-a-risque-de-cirrhose-amelioration-de-levaluation-de-la-fibrose-hepatique-et-du-diagnostic-de-la-cirrhose-non-compliquee

2. Qui en a financé le développement ?

Le FibroTest® est issu de la recherche publique française, puisqu'il a été développé par l'équipe d'hépatologie de la Pitié-Salpêtrière de l'AP-HP.¹⁵ L'AP-HP, aux côtés de BioPredictive et de l'INSERM notamment, a achevé le développement de l'invention et a déposé divers brevets.¹⁶ Des licences exclusives ont été accordées à BioPredictive pour sa commercialisation. Les termes de ces licences ne sont pas publics (y compris le montant des royalties perçues par l'AP-HP) mais l'ensemble des recettes perçues par l'AP-HP pour ses 650 brevets ne s'élèvent au total qu'à 18 millions d'euros (soit 27 600 euros par brevet), bien loin des 46 millions d'euros annuels investis en R&D. Autrement dit, **bien que l'État finance la R&D, les conditions de licences octroyées au privé pour la commercialisation des produits issus de cette recherche ne sont pas favorables au secteur public.**

3. Combien le système de santé paie-t-il pour le FibroTest® ?

BioPredictive facture pour chaque test un montant fixe : 50 euros par test pour le FibroTest®.¹⁷ Dans l'hypothèse où il serait prescrit à l'ensemble des personnes touchées par une cirrhose en France ainsi qu'à celles vivant avec une hépatite virale B ou C (total 673 000), **le recours au FibroTest® représenterait à lui seul une dépense d'environ 33,65 millions d'euros pour l'Assurance maladie**, une somme conséquente donc. Toutefois, le prix réel payé par l'Assurance maladie pour chaque FibroTest® à BioPredictive est inconnu, tout comme le nombre de FibroTest® réalisés et remboursés par l'Assurance maladie, ce qui **ne permet pas d'estimer si le prix payé est juste au regard des investissements réalisés au départ par la puissance publique.**

4. Combien le FibroTest® rapporte-t-il à Echosens ?

Le recours au FibroTest® au prix américain (444 euros par test) pour toutes les personnes touchées par les hépatites B et C aux Etats-Unis équivaldrait à environ 1,84 milliard d'euros de vente pour BioPredictive et ses distributeurs. BioPredictive a chargé LabCorp, une firme américaine spécialisée dans les diagnostics, puis un autre distributeur, de la diffusion aux Etats-Unis de ces tests vendus sous le nom de « FibroSure® ». En 2013, le chiffre d'affaire de LabCorp était de 5,8 milliards de dollars. Un effort pourrait donc être demandé afin de réduire les prix facturés à l'Assurance maladie sans mettre en péril la viabilité financière de l'entreprise, afin de contribuer à l'effort collectif nécessaire pour assurer la viabilité de notre système de santé.

¹⁵ BioPredictive : <https://www.biopredictive.com/company/>

¹⁶ La liste de quelques uns de ces brevets est disponible en annexe

¹⁷ Source bioPredictive, 2017 - D'autres tests « plus complets » ou des tests de génotypage sont vendus à des prix supérieurs

5. Quels problèmes cela pose-t-il ?

L'État a payé une première fois à travers le financement de la R&D ayant permis de développer le FibroTest®. Les conditions dans lesquelles la licence est octroyée au privé pour sa commercialisation ne sont a priori pas favorables aux pouvoirs publics (ce qui est dépensé étant nettement supérieur aux recettes)¹⁸ qui doit ensuite payer une seconde fois pour accéder à une technologie qu'il a lui-même permis de développer, vendue par l'entreprise BioPredictive.

Les montants exacts des coûts supportés par l'État, que ce soit pour la R&D ou pour l'usage de cette technologie, ne sont pas connus, ne permettant pas une bonne gestion des finances publiques.

RECOMMANDATION : transparence des investissements publics, indispensable pour la définition d'un prix juste.

- Pour toute technologie développée grâce à des fonds publics, les montants exacts investis doivent être rendus publics pour permettre d'évaluer si le prix payé par le système de santé est juste et donc garantir une bonne gestion de la dépense publique.
- Les accords de licences, leurs conditions (durée, royalties, exclusivité, volumes, etc.) négociés par l'AP-HP sur ses propres brevets, ainsi que les transferts de technologie et de savoir-faire potentiels doivent être disponibles publiquement, afin de garantir que l'investissement public bénéficie bien au secteur public. En l'état, l'AP-HP dépense plus en R&D qu'elle ne gagne grâce aux royalties des licences qu'elle a octroyé.

18 Si l'on ne connaît pas les conditions spécifiques de licence pour ce produit, cela est vrai en moyenne pour l'AP-HP : l'ensemble des recettes perçues par l'AP-HP pour ses 650 brevets ne s'élèvent au total qu'à 18 millions d'euros (soit 27 600 euros par brevet), bien loin des 46 millions d'euros annuels investis en R&D.

03

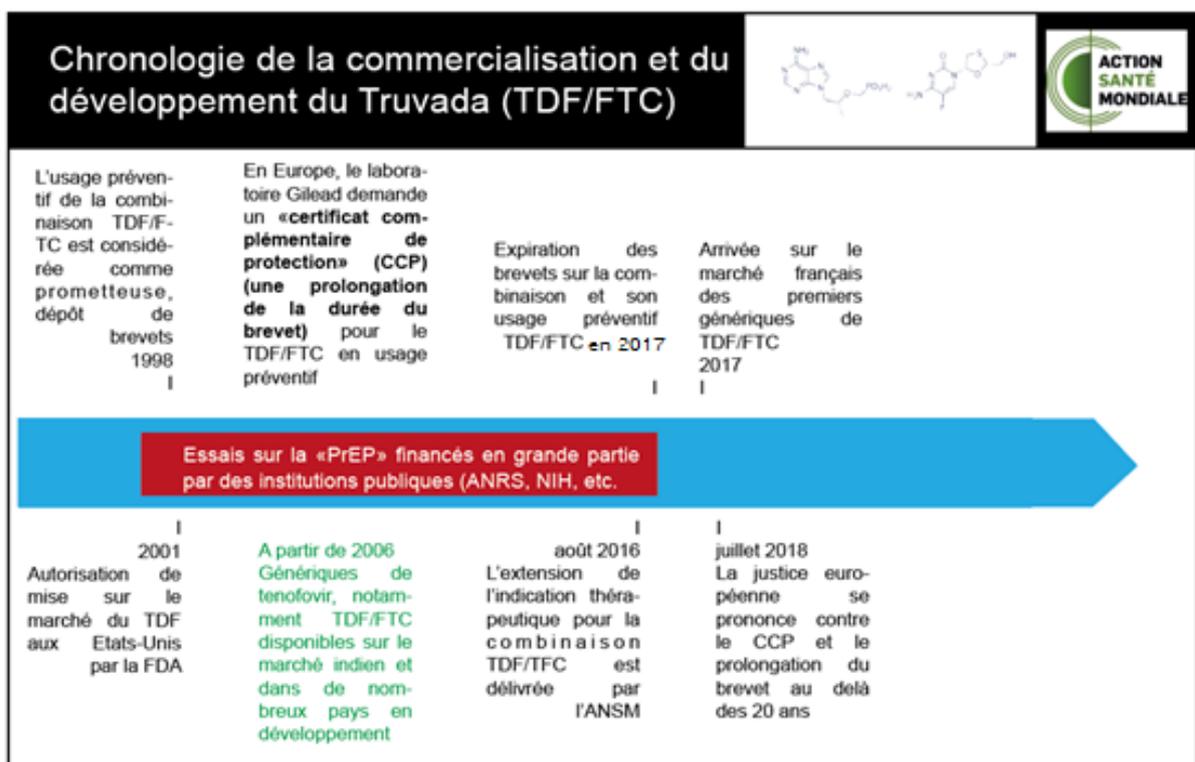
ÉTUDE DE CAS N°3 : LE TRUVADA® À USAGE PRÉVENTIF

Catégorie : antirétroviral/ combinaison à dose fixe

Utilisation : préventive ou curative, utilisée contre le VIH/sida

EN BREF

- Le Truvada® est utilisé contre le VIH/sida à la fois en curatif et en préventif, mais notre étude se concentre uniquement sur son usage préventif.
- Prix : avant 2017 et l'arrivée des génériques, Gilead avait un monopole sur la commercialisation du Truvada® en France. L'arrivée des génériques a permis une baisse du prix de 400 euros à 170 euros pour un mois de traitement. En Inde, le même traitement est disponible pour 28 euros. Le traitement¹⁹ est donc passé de 48 00 euros par an par personne à 2 040 euros par an par personne pour un usage préventif en continu.
- Le laboratoire Gilead a réalisé en 2018, 2,73 milliards d'euros de vente de Truvada®.
- Dépenses du secteur public français en R&D : l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) a joué un rôle prépondérant dans le développement du Truvada® à usage préventif, avec une contribution d'environ 11,4 millions d'euros à travers l'essai IPERGAY.
- Dépenses du secteur public français en remboursement par l'Assurance maladie : si l'on considère que les 10 000 personnes qui l'utilisent en préventif le prennent en continu, le traitement aurait coûté 48 millions par an jusqu'en 2017 puis 20,4 millions avec le passage aux génériques. Une importante marge de diminution du prix du médicament est encore possible.



¹⁹ Prix calculés si le traitement est pris en continu, donc pendant un an. Par opposition à « PrEP à la demande » pris de façon ponctuelle.

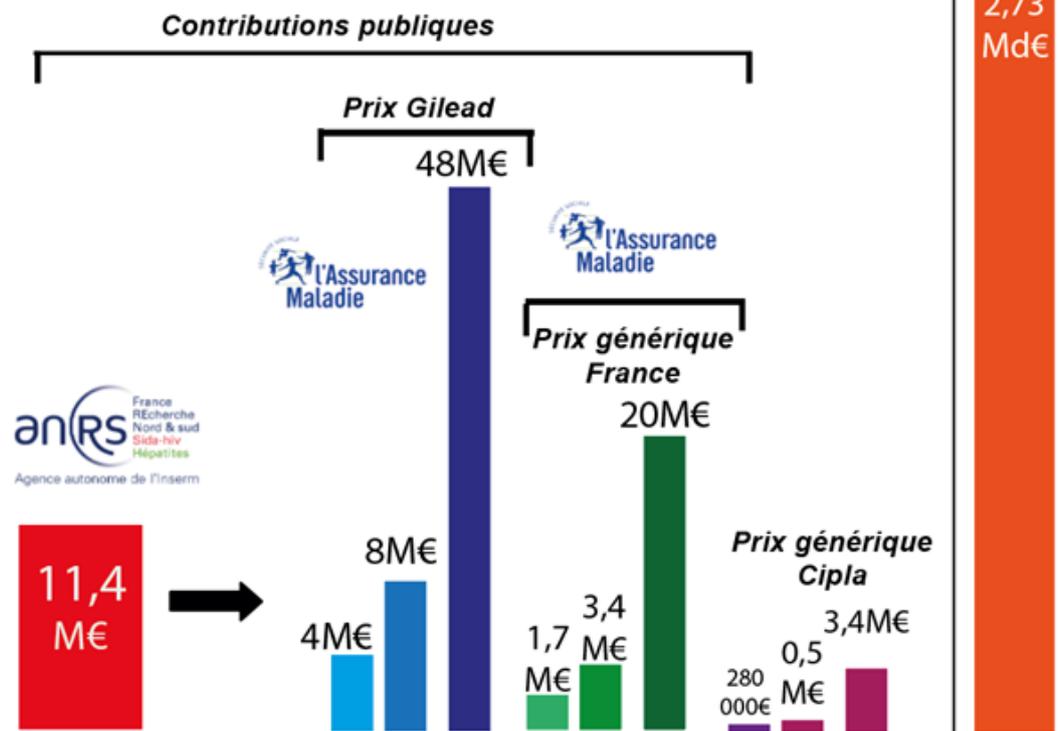
TRUVADA® (TDF/FTC)

Catégorie : antirétroviral/ combinaison à dose fixe
Utilisation : préventive ou curative contre le VIH/sida



Investissements en recherche & en développement (R&D) du secteur public (Agence nationales de recherches sur le sida) et dépenses par l'Assurance maladie, avant l'arrivée des génériques et après

**Profits Gilead
Truvada®
2018**



Contribution de l'Agence Nationale de Recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), financé par l'INSERM, pour l'étude IPERGAY



Remboursement par l'Assurance maladie du Truvada pour 10 000 personnes prenant PrEP à la demande au prix de Gilead avant l'arrivée des génériques pour : 1 mois, 2 mois, 1 an (en continu)

Remboursement par l'Assurance maladie de TDF/FTC pour 10 000 personnes prenant PrEP à la demande au prix du générique le plus bas en France (prix octobre 2019) pour : 1 mois, 2 mois, 1 an (en continu)

TDF/FTC pour 10 000 personnes prenant PrEP à la demande au prix du générique commercialisé par Cipla en Inde (prix 2018) pour : 1 mois, 2 mois, 1 an (en continu)

Ventes mondiales de Truvada par Gilead en 2018



1. A quoi sert le Truvada® (TDF/FTC)?

Le Truvada® est le nom de marque d'un traitement antirétroviral, combinaison de tenofovir disoproxil (TDF) et d'emtricitabine (FTD), initialement utilisé en curatif contre le VIH/sida en association avec une troisième molécule. Depuis 2016, le Truvada® peut désormais également être utilisé comme traitement préventif de l'infection à VIH en France, aussi appelé la « PrEP » (prophylaxie pré-exposition). Ce traitement préventif est utilisé par au moins 10 000 personnes en France et son usage est en constante augmentation.

2. Qui en a financé le développement ?

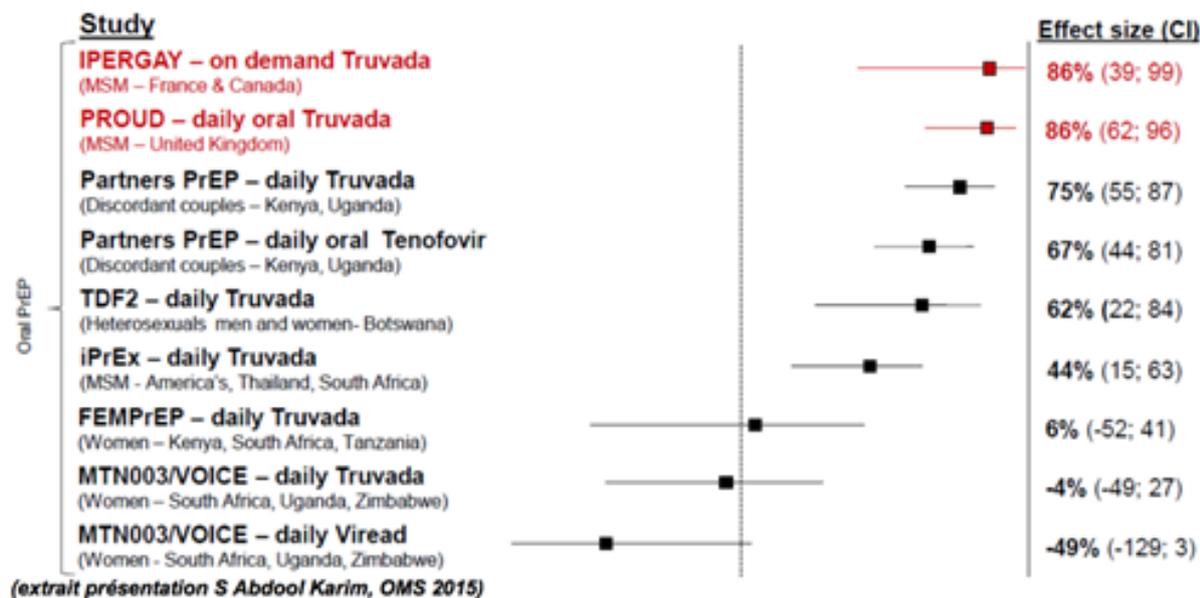
Si l'action curative du tenofovir contre le VIH/sida est connue depuis la fin des années 80, son efficacité préventive a fait l'objet d'essais jusqu'à récemment encore. En France, l'essai « IPERGAY », financé en grande partie par l'ANRS a joué un rôle essentiel dans l'utilisation du Truvada® pour prévenir la transmission du VIH/sida.

En effet, l'essai IPERGAY avait pour but d'évaluer l'efficacité de la combinaison TDF/FTC en traitement préventif du VIH/sida. Cet essai a été mené par l'ANRS, à travers un financement de 5,7 millions d'euros, auxquels s'ajoutent environ 5,7 millions d'euros de co-financements internes à la structure (salaires, équipements, bureaux). L'ANRS est financée par l'INSERM, qui est financée par les ministères de la santé et de la recherche²⁰.

L'Agence nationale de sécurité du médicament fait référence en premier à l'essai IPERGAY pour appuyer sa décision d'étendre l'autorisation de mise sur le marché du Truvada® à son usage préventif, illustrant la prépondérance de cette étude, financée par des fonds ne provenant principalement pas de l'industrie²¹, mais de fonds publics français et d'organisations philanthropiques²².

Le développement de la combinaison TDF/FTC jusqu'à l'octroi de son autorisation de mise sur le marché (AMM) en traitement préventif du VIH/sida est donc issu d'un effort collectif mené par différentes organisations, dont les instituts de recherche publique français qui ont largement contribué à mener ces recherches.

Au total, la figure ci-après illustre la consolidation de la démonstration de l'effet préventif au VIH par le TRUVADA au cours des essais cliniques.



20 Des essais ont également été menés au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, notamment à travers le NIH (National Institute of Health).

21 Dans ces essais, le laboratoire Gilead s'est souvent contenté de fournir les médicaments, sous forme de dons, permettant donc une défiscalisation de ces dons (sur la base du prix affiché du médicament.)

22 En 1994-1995, des premiers essais menés par une équipe américaine ont démontré l'action préventive du tenofovir[1] contre le VIH/sida. Mais ce n'est que des années plus tard, en 2012, que les autorités américaines ont autorisé l'usage de la combinaison TDF/FTC dans le cadre du traitement pré-exposition au VIH (« PrEP »). En France, l'instruction de la RTU (recommandations temporaires d'utilisation) de la combinaison TDF/FTC pour la PrEP par l'ANSM n'a commencé qu'à l'automne 2014, soit après le début des essais IPERGAY en France, et de PROUD au Royaume-Uni. Si les financements de l'ANRS pour l'essai IPERGAY sont connus, d'autres organisations ont également contribué à son développement, comme la fondation Gates, mais aussi des associations. Compte tenu de la spécificité de « PrEP » qui requiert un suivi régulier des personnes, l'aspect de recherche communautaire de l'essai a également été essentiel et mené par des organisations communautaires. Sidaction a financé, grâce au fonds de dotation de Pierre Bergé, le volet sciences sociales d'IPERGAY (234 000 euros entre 2013 et 2017).

24 Brevets sur les « pro-drogues », les usages, en préventif notamment, et sur une forme moins dosée en principe actif, le tenofovir alafenamide.

3. Combien le système de santé paie-t-il pour le Truvada® ?

Entre 2005 et 2017, le laboratoire Gilead jouissait en France d'un monopole sur la combinaison TDF/FTC commercialisée sous le nom de Truvada® et utilisée en traitement curatif du VIH. À partir d'août 2016 et jusqu'en 2017, l'usage de ce traitement a été étendu au préventif, appelé « PrEP ». Pendant toute cette période, Gilead a pu commercialiser le Truvada® sans aucune concurrence.

Les génériques du Truvada® ne sont arrivés sur le marché français qu'en 2017. L'arrivée des génériques a conduit à une baisse des prix de 400 euros la boîte à 171 euros (octobre 2019). Si cette baisse permise par l'arrivée des génériques est significative, les prix restent très élevés : 2 040 euros par an, alors que le même traitement produit en Inde est disponible pour moins de 61 euros par an, soit 5 euros par mois, quand son coût de production estimé s'élève à 49 euros par an par personne²³, soit 4 euros par mois.

S'il existe une corrélation entre l'arrivée des génériques et la baisse des prix pour la combinaison TDF/FTC, les prix de ceux-ci restent élevés. Alors que le remboursement par l'Assurance maladie de la combinaison TDF/FTC pour 10 000 personnes qui prendraient le traitement en continu reviendrait à **48 millions d'euros au prix de Gilead avant l'arrivée des génériques**, ce total baisserait à environ **20 millions d'euros, avec les génériques disponibles sur le marché français**. Si les génériques étaient disponibles au **prix de Cipla (fabricant indien) pour cette combinaison, le total baisserait à 3,3 millions d'euros**. Si un générique au prix mondial le plus bas était utilisé, le total baisserait encore : il ne faudrait que 51 000 euros pour couvrir le traitement en continu pour 10 000 personnes. **Le recours aux génériques au prix mondial le plus bas permettrait donc d'économiser 47,9 millions d'euros par rapport au prix de Gilead.**

	Prix de la boîte de 28 (en €)	Estimation (basse) du nombre de personnes ayant recours à PrEP en France	Total (en €) pour 10 000 personnes, pour un mois de traitement	Total (en €) pour 10000 personnes, en continu par an
Prix Gilead (année 2016- avant génériques)	400	10000	4000000	48000000
Prix Gilead (octobre 2019)	342,23	10000	3422300	41067600
Prix Mylan	170,97	10000	1709700	20516400
Prix Biogaran	170,97	10000	1709700	20516400
Prix EG	171,99	10000	1719900	20638800
Prix KRKA	171,99	10000	1719900	20638800
Prix Sandoz	171,99	10000	1719900	20638800
Prix Teva	171,99	10000	1719900	20638800
Prix Zentiva	171,99	10000	1719900	20638800
Exemple d'un prix de FTC/TFC produit en Inde (Cipla 2018)	28,16	10000	281600	3379200
Prix mondial le plus bas FTC/TFC (source OMS/Hill A.)	5,1	10000	61	51000

4. Combien le Truvada® rapporte-t-il à Gilead ?

À l'échelle internationale, le Truvada® a généré, en 2019, 2,74 milliards d'euros à la firme Gilead, les données ne sont pas disponibles quant aux montants spécifiques revenant à Gilead pour l'usage préventif, toutefois un effort pourrait être réalisé pour réduire les coûts facturés à l'État, sans menacer la croissance de l'entreprise.

²³ Hill A. <https://www.who.int/phi/1-AndrewHill.pdf>

5. Quels problèmes cela pose-t-il ?

La combinaison TDF/FTC dite « Truvada® » est issue d'un effort collectif en matière de R&D. De nombreux acteurs publics, y compris l'ANRS, ont contribué au développement de ce médicament, en jouant un rôle majeur dans les recherches ayant permis l'extension de l'indication thérapeutique au volet préventif. Pourtant, l'achat de ce produit a pesé sur les finances publiques quand il était commercialisé par Gilead au prix fort, et continue de peser malgré l'arrivée des génériques, le prix de vente de la combinaison restant très élevé en France en comparaison avec les mêmes traitements disponibles sur le marché indien. Le secteur public paie donc plusieurs fois : les financements de la R&D, et l'achat du médicament bien plus élevé que son coût de production estimé.

RECOMMANDATION : prendre en compte, dans la définition du prix du médicament, les investissements publics réalisés en R&D, afin de s'assurer que l'État ne paye pas deux fois.

04

ÉTUDE DE CAS N°4 : L'INSULINE/LANTUS®

Catégorie : médicament biologique/hormone protéique

Utilisation : prise en charge principalement pour le diabète de type 1/ insuline à durée prolongée

EN BREF

- Découverte et R&D : l'insuline a été découverte et développée il y a plus d'un siècle dans le cadre universitaire notamment (Université de Strasbourg, Université John Hopkins, Université de Toronto).
- Brevets : les premiers brevets ont été déposés en 1923 et des licences ont été accordées par les inventeurs à l'Université de Toronto pour un dollar symbolique chacun.
- Sanofi, qui n'a jamais été impliqué dans la recherche fondamentale ni dans le développement de l'insuline, a déposé des brevets à partir de 1994, sur des formes légèrement améliorées d'insuline et des stylos d'injection, qu'il n'a pas non plus inventé.

Les brevets sur le Lantus®, le « blockbuster » de Sanofi expirent en 2026, offrant à Sanofi un monopole de commercialisation sur ce produit.

- Dépenses Assurance maladie : dans l'hypothèse où il serait prescrit en France aux 400 000 personnes vivant avec le diabète de type 1, l'achat du Lantus® seul représenterait un coût d'environ 1,357 milliard d'euros par an pour l'Assurance maladie. S'il était commercialisé au coût de production réel estimé du produit, ce montant s'établirait entre 17,6 et 48 millions d'euros, ce qui permettrait une économie d'environ 1 milliard d'euros²⁴.



²⁴ Précisons qu'on ne parle ici que du produit et pas du prix de production du stylo d'injection.



Sur les 3,6 milliards de vente de Lantus en 2018, environ 600 millions de vente en Europe.*

1. Qu'est-ce que l'insuline et à quoi sert-elle ?

L'insuline est un produit du corps humain. C'est une hormone qui est produite par le pancréas qui aide à réguler le taux de sucre dans le sang. Chez les personnes diabétiques, le pancréas ne produit plus ou plus assez d'insuline, ce qui conduit à des risques d'augmentation anormales du taux de sucre dans le sang. Le recours à l'insuline par des injections est donc essentiel pour la survie de ces personnes.

En France, 5,4% de la population générale est touchée par le diabète, prévalence qui est en constante augmentation. Sur les 3,7 millions de personnes vivant avec le diabète, 3,3 millions sont touchées par un diabète de type 2 (90% de la population). Environ 400 000 personnes (10%) sont touchées par un diabète de type 1.

Le Lantus® est le nom de marque d'une forme d'insuline à action prolongée commercialisée avec son stylo d'injection par le laboratoire Sanofi.

*https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/en/investors/docs/2019_HY_Financial_Report_FINAL.pdf?la=en&hash=30651B6FA9BAE369127FCD2AEE4BF339 p.35
<https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/en/investors/docs/press-releases/Q42018results.pdf?la=en&hash=CDCE30350F0C658C000A909535AD9AF636A93560> p.5

2. Qui en a financé le développement ?

L'insuline a été découverte à la fin du XIX^{ème} siècle par des chercheurs d'universités publiques. Les prix très élevés ne sont pas justifiés par la nécessité de recouvrir de supposés investissements en R&D pour l'insuline, puisque ceux-ci étaient essentiellement publics.

3. Combien l'Assurance maladie paie-t-elle pour l'insuline ?

En 2017, la prise en charge du diabète représentait 7 milliards d'euros de dépenses à la Sécurité sociale²⁵.

Bien que les dépenses liées à l'achat d'insuline ne soient pas détaillées et que l'ensemble des personnes touchées par un diabète de type 1²⁶ ne prennent pas de Lantus®, l'achat de Lantus®, pour le diabète de type 1 soit 400 000 personnes (notamment l'insuline à action prolongée et stylo d'injection mis sur le marché par Sanofi) s'élèverait approximativement, selon nos calculs, à 1,34 milliard d'euros, alors que le coût de production estimé pour l'insuline pour le même nombre de personnes, s'élèverait selon des calculs de chercheurs de l'Université de Liverpool entre 17,6 et 48 millions d'euros.

4. Combien l'insuline rapporte-t-elle à Sanofi ?

Aujourd'hui, à travers le monde, plus de la moitié des personnes qui ont besoin d'insuline ne peuvent pas y accéder à cause des prix très élevés fixés par les 3 firmes qui la commercialisent et se partagent le marché, dont Sanofi. Les prix de l'insuline ont augmenté de plus de 300% aux Etats-Unis cette dernière décennie.

Si l'on compare le coût de production estimé par les chercheurs²⁷ de l'Université de Liverpool pour les différentes formes d'insuline, et les ventes de Lantus®, réalisées par Sanofi en France et à travers le monde, les marges de la firme se chiffrent en milliards d'euros chaque année, ce qui pourrait permettre à Sanofi de consentir un effort afin de limiter les coûts pour la puissance publique, sans pour autant remettre en cause la santé économique de l'entreprise.

5. Quels problèmes cela pose-t-il ?

L'État paye un prix élevé pour l'insuline à action prolongée de Sanofi, alors même que ce produit n'a pas été découvert par cette firme, qui ne peut donc justifier ce prix par des efforts de R&D et qui ne peut non plus le justifier par les coûts de production de l'insuline.

Les dépenses publiques supportées pour l'achat du Lantus® à Sanofi sont par ailleurs à mettre au regard des subventions indirectes octroyées par l'État à cette entreprise à travers le crédit d'impôt recherche (CIR).

25 Pour tous types de diabète. « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses, proposition pour l'Assurance maladie pour 2020 » https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges_produit-2020_0.pdf

26 Pour le diabète de type 2, les personnes ne sont pas obligées de prendre de l'insuline tous les jours, ni très régulièrement. Par ailleurs, elles ont moins besoin de la forme à action prolongée, le Lantus®. Donc elles prennent des formes d'insuline disponibles sous génériques et moins chères. Nous les excluons donc des calculs, puisqu'il est difficile de faire des estimations d'utilisation du Lantus® pour ces personnes.

27 Gotham D., Barber M., Hill A.: "Production costs and potential prices for biosimilars of human insulin and insulin analogues" <https://gh.bmj.com/content/3/5/e000850>

Un système de brevet non-fonctionnel

Sanofi n'a pas découvert l'insuline²⁸, mais a seulement réalisé quelques petites modifications dans la formulation ainsi que dans la présentation du matériel d'injection qu'elle n'a pas non plus développé. Pourtant, Sanofi a fixé un prix très élevé pour ce produit.

Le cas de l'histoire de l'insuline illustre par ailleurs parfaitement les dérives du système de propriété intellectuelle, où de nombreux brevets sont délivrés sur des inventions qui ne sont pas réellement nouvelles (pratique de « l'evergreening ») et qui conduisent à des monopoles sur des molécules pourtant connues depuis la fin du XIX^{ème} siècle.

RECOMMANDATION 1

Repenser le système des brevets et mettre des garde-fous contre la pratique « d'evergreening » qui consiste pour les firmes à déposer des demandes de brevet sur des formes légèrement améliorées de médicaments ou produits de santé afin de prolonger leur monopole, alors que le système des brevets est censé récompenser l'innovation et les investissements en R&D.

RECOMMANDATION 2

Les brevets couvrant les médicaments et produits de santé, dont l'insuline doivent être facilement accessibles sur une base de données publiques.

Le manque de transparence sur les prix supportés par l'État

Les multinationales du médicament justifient souvent les prix très élevés de leurs médicaments par leurs supposés investissements en R&D. Pourtant, ni les investissements qu'elles affirment réaliser, ni les aides publiques qu'elles reçoivent sous différentes formes pour effectuer ces recherches, ne sont détaillés.

À ce jour, nous savons que chaque année depuis 10 ans, Sanofi perçoit entre 110 et 150 millions d'euros par l'État à travers le CIR. Si les aides publiques françaises à Sanofi sont si importantes, nous devons savoir à quoi ces aides servent précisément. Par ailleurs, les montants précis et les aides autres que les CIR doivent être détaillés.

Par ailleurs, Sanofi a interrompu la R&D dans de nombreux secteurs, notamment les maladies infectieuses (VIH/sida, tuberculose, maladies tropicales) et la maladie d'Alzheimer. Des chercheurs de Sanofi²⁹ dénoncent en interne la politique de R&D de la firme, qui ne semble gérée que par des actionnaires, des financiers, sans grande cohérence en matière de santé, ni d'intérêt pour la société.

Si le prix de commercialisation du Lantus®, ainsi que son taux de remboursement, sont disponibles sur une base de données³⁰, la transparence doit être faite sur le nombre de doses d'insuline remboursées par l'Assurance maladie, pour chaque fabricant, ainsi que les prix réels payés et les marges des intermédiaires. Par ailleurs, le prix affiché en France sur le Lantus® semble très au-dessus du coût réel de production estimé par les chercheurs de l'Université de Liverpool³¹ sur les différentes formes d'insuline.

RECOMMANDATION 3

La transparence des investissements publics doit être faite pour que l'État puisse déterminer la pertinence de ses dépenses, notamment les aides publiques aux entreprises et leur usage, et les montants réellement supportés par l'Assurance maladie pour le remboursement des produits de santé.

28 Cela rappelle la stratégie de la firme, qui a récemment déposé des brevets sur une combinaison de très vieux médicaments contre la tuberculose (isoniazid et rifampentine). Ouvrage à paraître en novembre 2019, Londeix P. & Frick M., Treatment Action Group "Isoniazid/Rifampentine ("3HP") Access Roadmap and Patent Landscape"

29 « Sanofric : Un goût plus qu'amer pour les salariés »
<https://www.humanite.fr/social-eco/sanofric-un-gout-plus-qu-amer-pour-les-salaries-558763>

30 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>

31 La méthodologie utilisée par ces chercheurs comprend déjà une marge de profits et le coût lié aux structures/équipements/usines de production.