



**POUR UN « NEW DEAL »
GARANTISSANT UN ACCES
EGAL ET DURABLE DES
PATIENTS A TOUS LES
PRODUITS DE SANTE**

la durabilité intégrant les notions
de soutenabilité financière, de
résilience et d'impact
environnemental

**MISSION REGULATION
DES PRODUITS DE SANTE**

CONFIEE PAR
LA PREMIERE MINISTRE

à Agnès Audier, Claire Biot, Frédéric Collet,
Anne-Aurélie Epis de Fleurian, Magali Leo et
Mathilde Lignot Leloup

Août 2023

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 6 |
| SECTION I - Une période particulière, des difficultés à remettre en perspective | 11 |
| 1. Des tendances de long terme majeures à l'œuvre depuis le début du siècle ont profondément transformé les industries de santé | 11 |
| 3. La crise COVID et la guerre en Ukraine ont apporté de nouveaux bouleversements | 30 |
| 4. La question clé de l'accès aux médicaments innovants | 33 |
| 5. La question du financement des produits de santé, un défi urgent et majeur pour les prochaines années | 36 |
| 6. Une situation de tension entre les acteurs, notamment sur les paramètres de la régulation et les évolutions nécessaires | 38 |
| 7. Focus sur quelques tendances majeures qui contraignent les exercices de construction d'une nouvelle régulation | 39 |
| 8. Focus sur les enjeux environnementaux des produits de santé | 45 |
| SECTION II – Douze convictions pour construire un <i>New Deal</i> | 49 |
| 1. La conciliation des objectifs sanitaires, industriels, écologiques et financiers requiert un <i>New Deal</i> avec tous les acteurs pour les produits de santé | 49 |
| 2. L'accès des patients à tous les produits - dont les produits innovants – doit être un objectif majeur de la régulation 50 | |
| 3. Le respect des bonnes pratiques des sociétés savantes et de la HAS, les approches par parcours ou encore la prévention sont des leviers clés pour maîtriser les volumes et les coûts | 51 |
| 4. Il existe des incertitudes importantes sur la trajectoire financière des prochaines années, notamment sur le coût de la dynamique de l'innovation | 53 |
| 5. L'innovation en général, et les données de santé en particulier, sont clés pour retrouver des marges financières, donc une maîtrise des coûts et des volumes | 54 |
| 6. La question industrielle ne peut être oubliée après des années d'indifférence et une dégradation catastrophique de la situation | 55 |
| 7. La question de la répartition de la valeur entre les acteurs est un sujet complexe mais également incontournable | 57 |
| 8. Toute nouvelle régulation doit intégrer le défi environnemental | 58 |
| 9. Les textes et procédures de la réglementation atteignent un niveau de complexité difficile à gérer pour les acteurs, et ne facilitent pas toujours la cohérence des politiques publiques | 59 |
| 10. Sans efforts majeurs sur la santé publique et l'économie de la santé, le système aura du mal à inventer les nouvelles régulations | 60 |
| 11. L'organisation et les moyens de l'État doivent être renforcés pour mieux gérer l'ensemble du dispositif | 61 |
| 12. Travailler de façon plus coopérative (public, privé, patients, industriel, professionnels de santé, établissements de soins, Europe, ...) est incontournable | 61 |
| SECTION III - RECOMMANDATIONS | 63 |
| A. Pour recalibrer les paramètres financiers dans le cadre d'un <i>New Deal</i> | 63 |
| Mesure A.1 - Détermination de M | 63 |
| Mesure A.2 - Engagement des industriels | 64 |
| B. Pour agir sur les volumes, la qualité et la pertinence des prescriptions et des choix thérapeutiques | 65 |
| Mesure B.1– Intégrer les sujets de prescription dans les grands programmes du Ministère chargé de la santé, notamment dans les plans de santé publique existants (ex : cancer) et à venir (ex : cœur, prévention) | 66 |
| Mesure B.2 - Tirer parti des expérimentations Article 51 pour rapidement promouvoir des organisations innovantes contribuant notamment à améliorer le parcours des patients, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé | 67 |

| | |
|--|-----------|
| Mesure B.3 – Construire un travail dans la durée avec les patients facilitant la juste prescription et prévoir une communication ambitieuse et dans la durée sur la « sobriété médicament », rappelant notamment les enjeux environnementaux et sanitaires | 68 |
| Mesure B.4 – Renforcer les mesures universelles d’hygiène et inciter fortement au port du masque dans les lieux de forte affluence ou sensibles au plan sanitaire dès la rentrée de septembre 2023 | 69 |
| Mesure B.5 – Agir auprès des prescripteurs, en ville comme à l’hôpital, pour assurer la juste prescription de produits de santé | 70 |
| Mesure B.6 – Accélérer le déploiement et l’usage des outils numériques d’accompagnement de la prescription, notamment en stimulant l’offre par les éditeurs de logiciels/startups du numérique, et en facilitant l’interopérabilité | 70 |
| Mesure B.7 – Accélérer l’utilisation des tests TROD en commençant par l’angine pour une meilleure utilisation des antibiotiques par les professionnels et les patients | 71 |
| Mesure B.8 – Développer les parcours officinaux | 72 |
| Mesure B.9 – Mettre à disposition des professionnels de santé et des patients des éléments actualisés sur le coût des prises en charge | 74 |
| Mesure B.10 – Construire un plan complet et cohérent dédié à la polymédication des personnes âgées et la prévention de la iatrogénie, qui pourrait servir de modèle pour des plans futurs avec d’autres cibles ou d’autres angles..... | 74 |
| Mesure B.11 – Préparer les actions à venir permettant de progressivement renforcer la portée des recommandations sanitaires | 75 |
| C. Pour retrouver de nouvelles marges financières et de nouveaux leviers sans dégrader la qualité | 77 |
| Mesure C.1 – Développer activement l’usage des médicaments génériques pour dégager rapidement de nouvelles marges de manœuvre financières | 77 |
| Mesure C.2 – Développer activement les biosimilaires avec un accompagnement respectueux des attentes des patients..... | 78 |
| Mesure C.3 – Revoir le système de distribution et ses impacts économiques et environnementaux | 79 |
| Mesure C.4 – Renforcer le rôle de prévention et de santé publique des pharmaciens en réallouant une partie des marges liées aux ventes de génériques | 80 |
| Mesure C.5 – Poursuivre et accélérer la professionnalisation des achats de produits de santé dans les hôpitaux publics | 81 |
| D. Pour prendre en compte les enjeux environnementaux dans la régulation | 83 |
| Mesure D.1 – Intégrer systématiquement les enjeux environnement (CO2 mais aussi biodiversité, eau, ...) dans toutes les procédures pertinentes | 83 |
| Mesure D.2 – Développer l’utilisation de critères environnement dans la fixation des prix des produits de santé | 84 |
| Mesure D.3 – Prendre en compte les enjeux environnement dans les activités de distribution logistique | 84 |
| Mesure D.4 – Favoriser la réutilisation des DM..... | 84 |
| Mesure D.5 – Travailler avec d’autres pays européens sur une extension des audits de l’ANSM sur sites hors Europe à des sujets environnementaux, avec des coordinations des décisions d’actions en cas de manquements | 85 |
| Mesure D.6 – Accélérer la dimension « achats durables » des achats hospitaliers (intégration des nouveaux enjeux de résilience, écologie, PME, ...) | 85 |
| Mesure D.7 – Accélérer la capacité à faire des achats innovants dans les établissements de soins, renforçant ainsi la cohérence avec les approches et financements France 2030 | 86 |
| E. Pour des évaluations et fixations des prix des Produits de Santé plus dynamiques et plus proches de la « la vie réelle » | 87 |
| Mesure E.1 – Renforcer la place des cliniciens dans les différentes procédures d’accès au marché, notamment dans les procédures HAS..... | 87 |
| Mesure E.2 – Créer une procédure d’évocation des décisions de la CT auprès du Collège de la HAS..... | 88 |

| | |
|--|------------|
| Mesure E.3 – Rendre plus lisibles et cohérents les différentes procédures, ce qui passe certainement par mieux prendre en compte la diversité des produits de santé | 88 |
| Mesure E.4 – Revoir le fonctionnement de la "liste en sus", tout en étant évidemment conscient des enjeux financiers | 89 |
| Mesure E.5 – Repositionner le RIHN en redéfinissant les principes | 90 |
| Mesure E.6 – Mieux intégrer les critères médico-économiques (EME) et la qualité de vie dans les évaluations et la fixation des prix | 91 |
| Mesure E.7 – Améliorer le processus d’inscription et de gestion des actes professionnels pour permettre l’arrivée de dispositifs médicaux innovants..... | 94 |
| Mesure E.8 – Adapter le dispositif d’évaluation pour les médicaments très innovants en accès précoce (délai d’un mois pour certains dossiers d’accès précoces / financement ARC et TEC)..... | 96 |
| Mesure E.9 – Rendre lisibles les mécanismes d’accès dérogatoires et précoces pour les dispositifs médicaux et plus particulièrement numériques..... | 97 |
| Mesure E.10 – Conforter la politique conventionnelle des produits de santé parce que seule capable de traiter au cas par cas les situations sur un mode agile | 97 |
| Mesure E.11 – Permettre au CEPS de négocier des remises mutualisées pour certains groupes de médicaments | 98 |
| Mesure E.12 – Tester la négociation concertée de prix de (3-5) sur une variété de produits avec plusieurs pays européens..... | 99 |
| Mesure E.13 – Étudier la possibilité de développer des capacités "à but non lucratif" voire publiques de production pour certains médicaments de thérapie innovantes (MTI) à titre transitoire | 100 |
| Mesure E.14 – Modifier le mécanisme de la clause de sauvegarde des dispositifs médicaux en lui appliquant proportionnalité et dégressivité | 100 |
| Mesure E.15 Non consensuelle – Permettre au CEPS de prendre en compte les coûts de production et les coûts de R&D dans la fixation du prix | 101 |
| Mesure E.16 – Prévoir une réévaluation en vie réelle des produits au moins tous les 5 ans, donc financer et construire les infrastructures de données de santé le permettant | 102 |
| F. Pour apporter des solutions à des problèmes réglementaires spécifiques | 104 |
| Mesure F.1 – Continuer d’approcher avec pragmatisme la régulation en construction sur les médicaments de thérapie innovante pour les maladies rares, ultra-rares ou les formes très rares de certains maladies (cf. article 54 du PLFSS 2023 dit « paiement à la performance ») | 104 |
| Mesure F.2 – Prestations de services à domicile (PSDM) inscrites sur la LPP : revoir le pilotage et les cahiers des charges à l'heure de la télésurveillance et des DMN pour optimiser la dépense | 105 |
| Mesure F.3 – Adapter les exigences réglementaires de mise sur le marché pour les LAP/LAD | 106 |
| Mesure F.4 : Moderniser les modalités de financement des activités de prélèvement et de greffe tissulaire pour les homogénéiser et inciter les équipes hospitalières à développer ces activités | 106 |
| Mesure F.5 – Traiter de façon spécifique la question de l’accès aux produits de santé en psychiatrie, notamment en prévoyant un dispositif <i>ad hoc</i> pour permettre que les hôpitaux psychiatriques puissent avoir accès facilement à des produits onéreux remboursés (accès à une liste en sus ou équivalent) | 108 |
| Mesure F.6 – Limiter les exportations parallèles pour les produits à risque de pénurie | 110 |
| G. Pour mieux anticiper l’avenir notamment grâce à des programmes de recherche et des approches parcours et Value Based Health Care | 111 |
| Mesure G.1 – Prévoir un programme de recherche publique type PEPR en santé publique | 111 |
| Mesure G.2 – Construire un grand plan d'utilisation des données de santé à des fins d'évaluation en vie réelle, notamment en mobilisant les établissements de soins, le HDH et la CNAM, mais aussi les associations de patients (capacité de collecte de données, à financer) | 112 |
| Mesure G.3 – Bien anticiper la place des produits de santé dans les parcours et les travaux de construction de futurs parcours et tarifications au parcours, notamment en s’appropriant les approches <i>Value Based Health Care</i> | 113 |

| | |
|--|------------|
| Mesure G.4 – Accélérer les travaux facilitant les investissements privés en R&D et en capacité de production sur de nouveaux antibiotiques en cas de crise sanitaire avec une dimension antibiorésistance | 114 |
| Mesure G.5 – Suivre avec attention les dynamiques et initiatives américaines (notamment IRA et Pasteur Act) et anticiper leurs conséquences pour la France | 114 |
| H. Pour une organisation de l’Etat et une gouvernance adaptées aux enjeux..... | 115 |
| Mesure H.1 – Adapter l’organisation des administrations centrales pour permettre une meilleure cohérence de l’action publique, notamment avec le programme France 2030..... | 115 |
| Mesure H.2 – Renforcer le CEPS dans un rôle central et interministériel de coordinateur, en lui assurant les moyens techniques et humains de ses tâches et en adaptant sa gouvernance..... | 117 |
| Mesure H.3 – Accélérer les travaux de prospective en santé, notamment type <i>horizon scanning</i> | 118 |
| Mesure H.4 – Mieux prendre en compte la dimension nécessairement pluriannuelle des projets de maîtrise et de bonne pratique | 119 |
| Mesure H.5 : Renforcer le suivi des délais administratifs..... | 121 |
| Mesure H.6 – Développer les capacités de l’Etat en analyse micro-économiques du secteur des produits de santé (mobilisation des données existantes, mise en réseau, recrutement) | 121 |
| Mesure H.7 – Intégrer l’administration française dans des réseaux d’échanges de données sur les produits de santé et la régulation des systèmes de santé..... | 122 |
| Mesure H.8 – Prévoir un effort particulier d’organisation pour anticiper et approfondir les dimensions communautaires de nombreux sujets | 123 |
| Mesure H.9 – Créer rapidement des espaces de travail stratégique et technique entre l’Etat et les représentants des industriels pour mieux piloter les dispositifs, au-delà des aspects seulement réglementaires, et permettre une meilleure prévisibilité | 124 |
| Mesure H.10 – Créer rapidement des espaces de travail stratégique et technique entre l’Etat et les associations de patients pour échanger de façon régulière sur des sujets stratégiques comme de court terme | 125 |
| Mesure H.11 Non consensuelle – Evolution de la composition du CEPS..... | 126 |
| Annexe 1 : lettre de mission de la Première Ministre | 127 |
| Annexe 2 : extraits du discours du Président de la République Emmanuel Macron depuis l’usine Aguetant en Ardèche le 13 juin 2023 | 132 |
| Annexe 3 : CV résumés des membres de la mission..... | 134 |
| Annexe 4 : liste des personnes auditionnées..... | 136 |
| Annexe 5 : chiffres clés sur les Produits de santé | 138 |
| Annexe 6 : régulation économique du médicament par baisses de prix | 145 |
| Annexe 7 : présentation détaillée de la clause de sauvegarde..... | 149 |
| Annexe 8 : impact distributif de la clause de sauvegarde | 155 |
| Annexe 9 : quelques éléments d’analyse financière sur les entreprises du secteur des produits de santé | 159 |
| Annexe 10 – quelques éléments sur le programme France 2030 très adhérents aux sujets traités par la Mission | 164 |

Introduction

1. Cette mission est née d'une crise entre le gouvernement et le LEEM sur le sujet des paramètres financiers de l'ONDAM 2023, qui a abouti à une lettre de mission de la Première Ministre à six personnalités qualifiées, de profils très divers, appuyés par quatre hauts fonctionnaires membres d'inspections.
2. La mission a choisi de travailler sur la base d'auditions et de mobilisation des rapports existants. En menant plus de 150 auditions dans un contexte de fortes attentes, nous avons souhaité écouter le plus largement possible et sans réserve, l'ensemble des acteurs concernés par le sujet des produits de santé au sens large. Bien sûr, il y a beaucoup d'expertises et d'expériences complémentaires qui auraient pu être partagées : nous n'avons pu auditionner davantage. Nous avons également fait le choix d'échanger de façon régulière avec les administrations concernées et avec les cabinets ministériels. Nous les remercions tous de leur temps, de leurs travaux, leurs analyses et de leur soutien.
3. A travers les auditions, nous avons été frappés de mesurer à quel point subsiste une incompréhension mutuelle des acteurs, en particulier entre l'administration, l'industrie, et les usagers, qui se suspectent en ignorant trop souvent les logiques et contraintes les uns des autres. Les auditions ont été ainsi un voyage compliqué entre des acteurs (hors administration) qui se sentent mal compris et déplorent le manque d'espaces de dialogue pour partager leurs contraintes et proposer des co-constructions.
4. Très vite, le groupe a eu la conviction que la période était particulière, que les tensions de l'été 2022 n'étaient pas le résultat de maladresses ou même de manque de concertations, mais plutôt le révélateur du fait que les modes de régulations des vingt dernières années atteignaient leurs limites, parce que trop d'éléments avaient changé, et que la crise sanitaire avait joué un rôle d'accélérateur des changements et d'aggravation des fragilités.

La comparaison est un peu osée, mais les modèles de régulation de l'électricité ne résistent pas à la guerre en Ukraine sur fond d'urgence de décarbonation. De la même façon, la régulation des produits de santé résiste mal à l'arrivée d'un tsunami d'innovations coûteuses, sur fond de mondialisation des chaînes de production et de concurrence exacerbée entre pays.

5. L'enjeu principal qui est apparu clairement est avant tout celui de l'accès durable aux traitements innovants comme matures, qui n'est plus assuré aujourd'hui comme il l'a été dans le passé et doit mobiliser d'urgence l'ensemble des acteurs pour préserver le modèle social auquel nous sommes attachés. Le mot « durable » renvoie ici à la fois aux enjeux de soutenabilité financière, de soutenabilité dans la durée et de soutenabilité écologique.
6. Très vite le groupe a également confirmé que les problématiques médicaments et dispositifs médicaux étaient très proches, même si l'impact du développement massif du numérique est plus fort pour les DM que pour les médicaments. Nous avons aussi intégré dans nos travaux les DM DIV¹.
7. Pendant nos travaux, nous avons par ailleurs assisté à la montée en puissance de quelques sujets comme les pénuries et les premières difficultés liées au nouveau dispositif de l'accès précoce.
8. Pendant nos travaux, également, différents rapports et analyses ont été publiés. Nous avons constaté que, sur beaucoup de sujets, des travaux parallèles conduisaient à des orientations proches. Ou, au moins, à une façon de poser les problèmes qui permet le dialogue. Cela nous semble une excellente nouvelle, tant la situation est complexe et les enjeux majeurs. Les rapports parlementaires, ceux de la Cour des Comptes, de l'IGAS et l'IGF, de la CNAM, de la DREES, du HCAAM, les rapports annuels de la HAS ou encore du CEPS, sont des documentations de référence sur le sujet.

¹ Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

9. De plus, le Président de la République a prononcé un discours très complet sur les produits de santé à l'occasion de l'inauguration de l'usine Aguetant à Champagne en Ardèche le 16 juin, soit durant la mission. Nous avons évidemment été très attentifs aux orientations qu'il a tracées.²
10. Notre démarche et nos conclusions ne proposent pas du tout une révolution du système de régulation ou de financement dont les forces, intimement liées à notre système de protection sociale, sont indéniables. Mais elles proposent de nombreux « recalages », parfois conséquents, pour que l'ensemble puisse s'adapter au monde d'aujourd'hui, en prenant la question de façon plus systémique, donc de façon plus lourde à mettre en œuvre, que ce qui est fait aujourd'hui. Mais nous n'avons pas trouvé d'alternative qui soit plus facile à mettre en œuvre, ou d'ailleurs qui soit moins coûteuse.
11. Puisque nous sommes convaincus qu'il faut « recalcr » le système d'une façon plus systémique, nombre de nos recommandations, si elles sont mises en œuvre, auront leur plein effet dans quelques années. Mais il nous semble cependant indispensable d'agir très vite parce que le désalignement entre les acteurs et les objectifs ne vont que s'accroître au fil des années si des mesures ne sont pas prises d'urgence pour mieux gérer l'usage des produits de santé, notamment en travaillant sur une forme nouvelle de « sobriété ». Nous avons même recommandé au cours de la mission de lancer dès le printemps 2023, des mesures sur la maîtrise des volumes. Dit autrement, même si nos travaux recommandent des évolutions assez structurelles, il nous semble que bon nombre de décisions devraient être prises dès que possible, qu'elles aient besoin d'une base législative ou non.
12. Pour finir cette introduction, mentionnons que la conviction des membres de la mission est que l'innovation et des changements sociétaux sont à l'origine des tensions, et que l'innovation et des changements sociétaux devraient pouvoir en symétrie apporter des solutions, pour retrouver un nouvel équilibre des prises en charge. Il nous apparaît qu'il est nécessaire de mieux considérer le secteur de la santé dans son ensemble, professionnels de santé et entreprises de santé dans leur grande diversité comme une opportunité de rayonnement et de création de valeur et d'attractivité, et pas exclusivement en termes de coûts, les acteurs devant être tous conscients des enjeux, et agir de façon responsable.
13. Enfin, même si le « casse-tête » du financement de l'innovation est réel, n'oublions jamais que la vague de progrès médical est une nouvelle hors norme pour les patients, tout particulièrement évidemment ceux qui souffrent de pathologies graves, mais aussi les professionnels de santé et le système de santé. Le progrès médical des dernières décennies, c'est dix ans d'espérance de vie gagnés en cinquante ans, une amélioration de la qualité de vie avec la maladie, ou encore des perspectives pour faire face aux enjeux majeurs devant nous avec le vieillissement de la population. Ne faisons pas d'une excellente nouvelle un drame, et cherchons des solutions. C'est ce à quoi la mission a essayé d'apporter sa contribution.

² Extraits en annexe 2.

Chiffres clés sur les produits de santé en France

La réalité de l'utilisation des produits de santé s'appréhende de manière différente que l'on soit par exemple industriel, patient ou régulateur. Ces différences d'approches sont source d'incompréhensions et rendent difficile la communication entre les acteurs. Nous rappelons ici quelques chiffres éclairant les différents points.

Pour l'administration, le poids des produits de santé s'analyse en premier lieu sous l'angle de la dépense prise en charge par la sécurité sociale qui atteint au total ~50 Md€ dont 2/3 de prise en charge du secteur du médicament (CA net des laboratoires pharmaceutiques, rémunération des distributeurs et des officines) et 1/3 DM, les chiffres étant hors équipements lourds (qui sont comptés en investissements hospitaliers) et hors DM financés via les actes (ville ou hôpital). Plus précisément, ces dépenses se décomposent entre (*cf.*

Graphique 1) :

- 34,1 Md€ médicaments dont ~2/3 (22,8 Md€) en officines et ~1/3 (11,4 Md€) à l'hôpital dont 7 Md€ de liste en sus et presque 2,4 Md€ de rétrocessions ;
- 15,5 Md€ de DM³ (pour moitié en ville et pour moitié à l'hôpital, avec environ 2,2 Md€ de liste en sus et 5,0 Md€ en intra GHS).

Les chiffres représentent au total ~15,5 % de dépenses de produits de santé dans l'ONDAM 2022⁴ (soit 38,1 Md€ comparés à 245,9 Md€) répartie entre 11,3 % médicaments et 4,2 % DM. En intégrant les médicaments et DM intra GHS, ce taux atteint plus de 20 %.

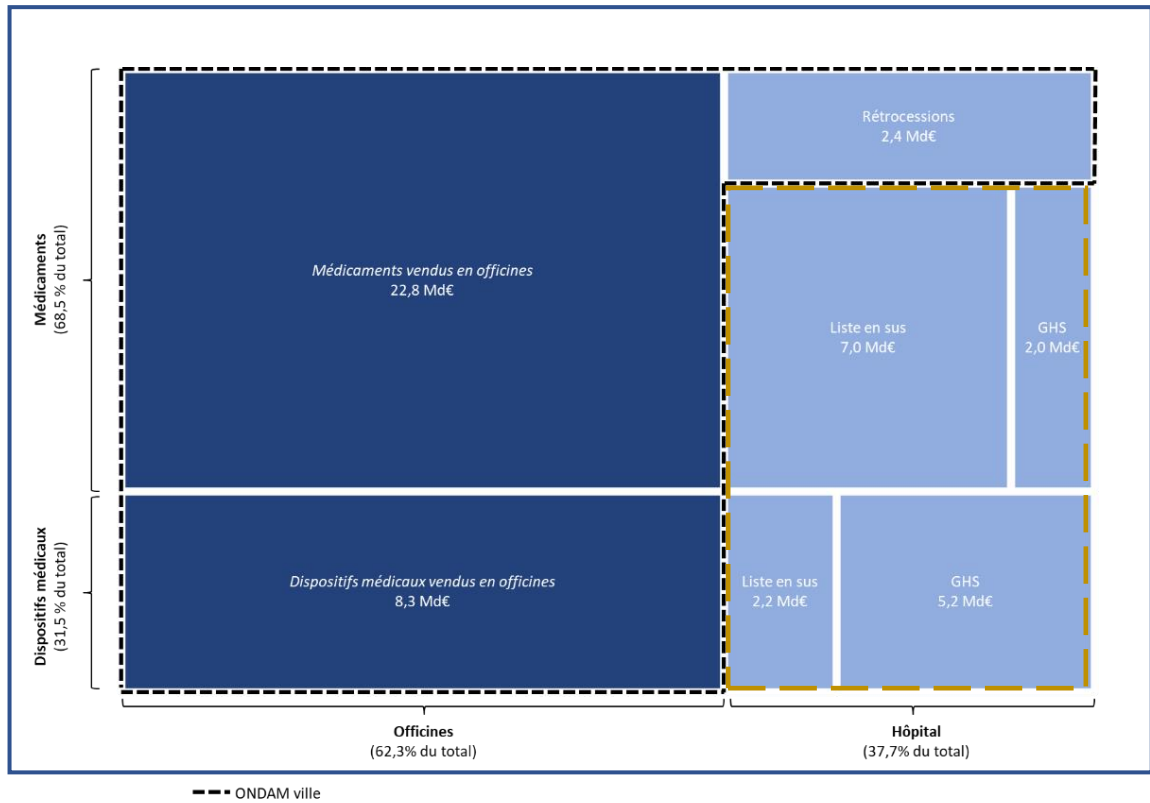
Pour les industriels, la consommation de produits de santé s'analyse d'abord sous l'angle du chiffre d'affaires du secteur qui se décompose de la manière suivante :

- pour les médicaments : 32,8 Md€ HT de CA des médicaments remboursables en France pour les laboratoires en 2022 (source GERS) et 63,1 Md€ de CA réalisé en 2021 en France par l'industrie pharmaceutique dont 49 % d'export (source Leem) ;
- pour les dispositifs médicaux : 30,7 Md€ HT de CA pour la filière en 2021 (source SNITEM).

³ Hors équipements lourds comptés dans le poste « investissements ».

⁴ Chiffres sources LFSS, calculs hors intra GHS.

Graphique 1 : Répartition du soutien par les dépenses Assurance-maladie au secteur des produits de santé en 2022 (hors investissements)



Sources : Comptes de la sécurité sociale, balances comptables à M15 des établissements publics de santé, direction de la sécurité sociale.

SECTION I - Une période particulière, des difficultés à remettre en perspective

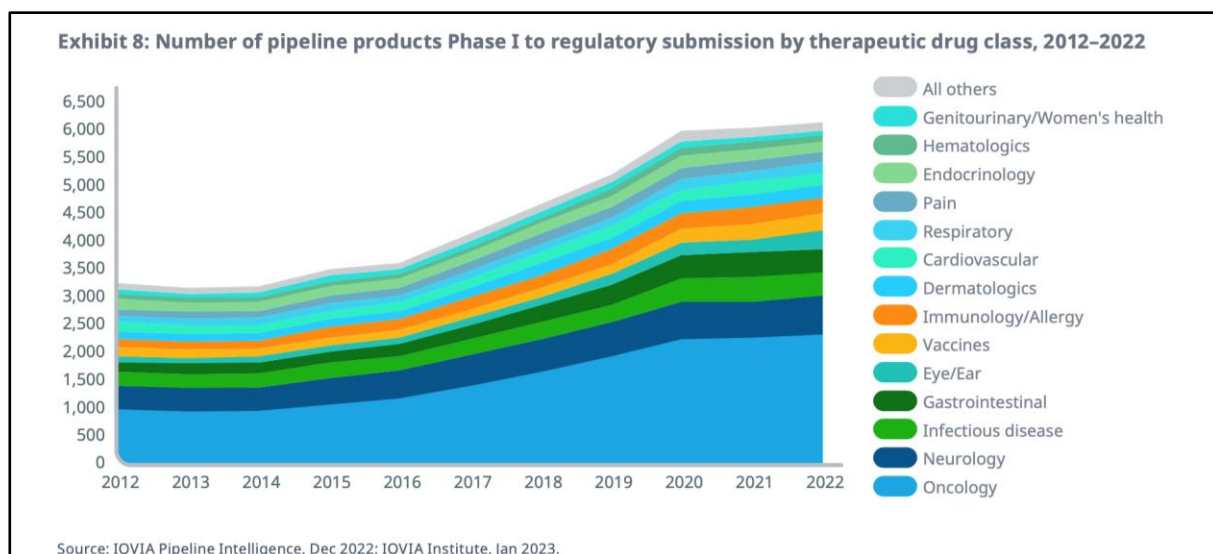
1. Des tendances de long terme majeures à l'œuvre depuis le début du siècle ont profondément transformé les industries de santé

La période actuelle correspond à la rencontre de tendances de long terme majeures qui s'additionnent et se combinent pour donner un contexte de développement des produits de santé qui est très spécifique. Six tendances de fond (c'est-à-dire avec des évolutions visibles sur 10 ans) sont particulièrement marquantes :

1.1. Une vague d'innovations sans précédent

Cette vague correspond aux résultats d'intenses efforts de R&D depuis 2012 dans différents domaines : la médecine et la génétique, mais aussi les biotechnologies, les sciences de l'ingénieur appliquées à la santé et bien sur le numérique (cf. graphique 2). La santé est un des secteurs qui a démarré sa mutation les plus tard (bien après les transports, le commerce ou l'industrie). Mais le résultat est que les transformations sont, sur certains segments particulièrement rapides. L'IA appliquée aux données de santé ira sans doute particulièrement vite. Pour être plus précis, il n'est pas impossible que les IA conversationnelles telles que ChatGPT (Microsoft) ou Bard (Google) soient des compagnons de nombre de médecins dans deux ans.

Graphique 2 : Nombre de produits en développement, de la phase 1 jusqu'à la soumission réglementaire, par classe thérapeutique de médicaments

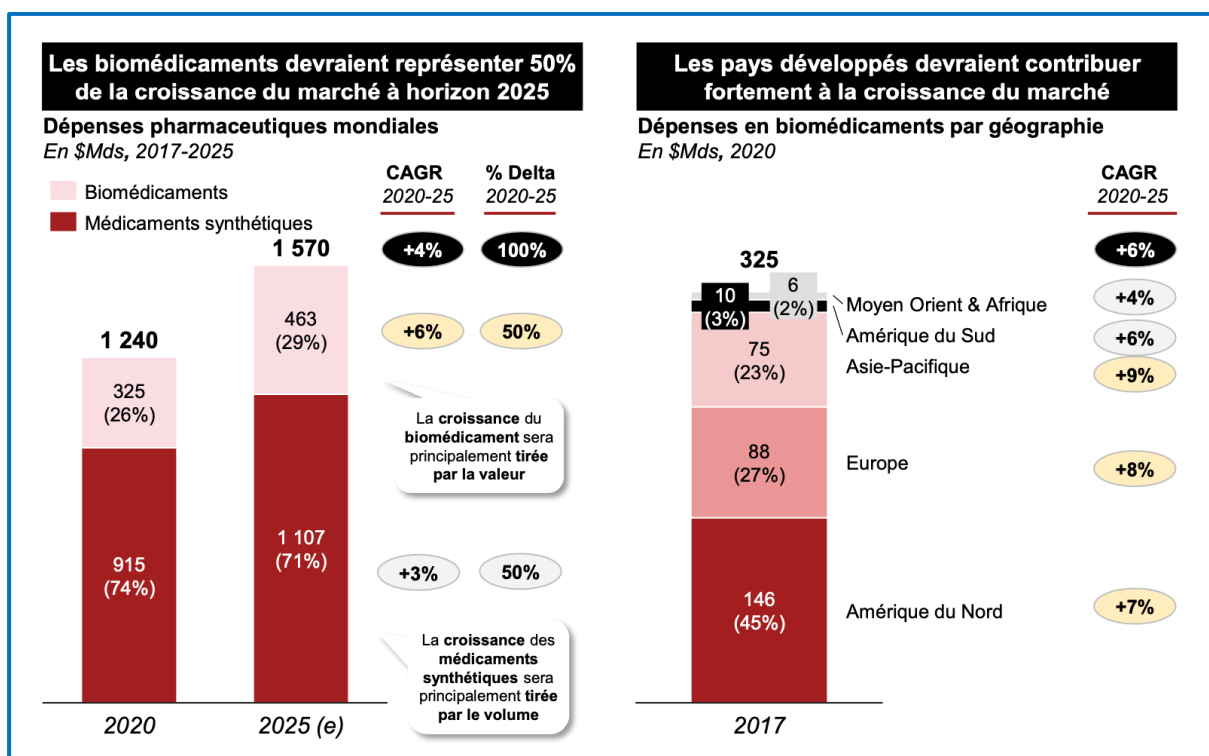


Source : IQVIA.

Rien que sur les médicaments, la période actuelle correspond à une évolution du pipeline des mises sur le marché en hausse de près de 50 % depuis 2017⁵, avec des thérapies de plus en plus ciblées sur des populations restreintes et certaines aires thérapeutiques (Oncologie, Diabète et Immunologie représentent un tiers du marché mondial). Ces thérapies innovantes sont valorisées à des prix jusque-là inconnus dépassant les centaines de milliers d'euros pour atteindre même les millions pour certaines (Hemgenix®, un médicament autorisé depuis novembre 2022 aux États-Unis uniquement, est devenu le médicament le plus cher du monde. Sa dose unique à 3,4 M€ permet de guérir l'hémophilie B).

⁵ Source IQVIA.

Graphique 3 : Facteurs de croissance du marché



Source : IQVIA 2021, Mordor 2020, Analyses Strategy.

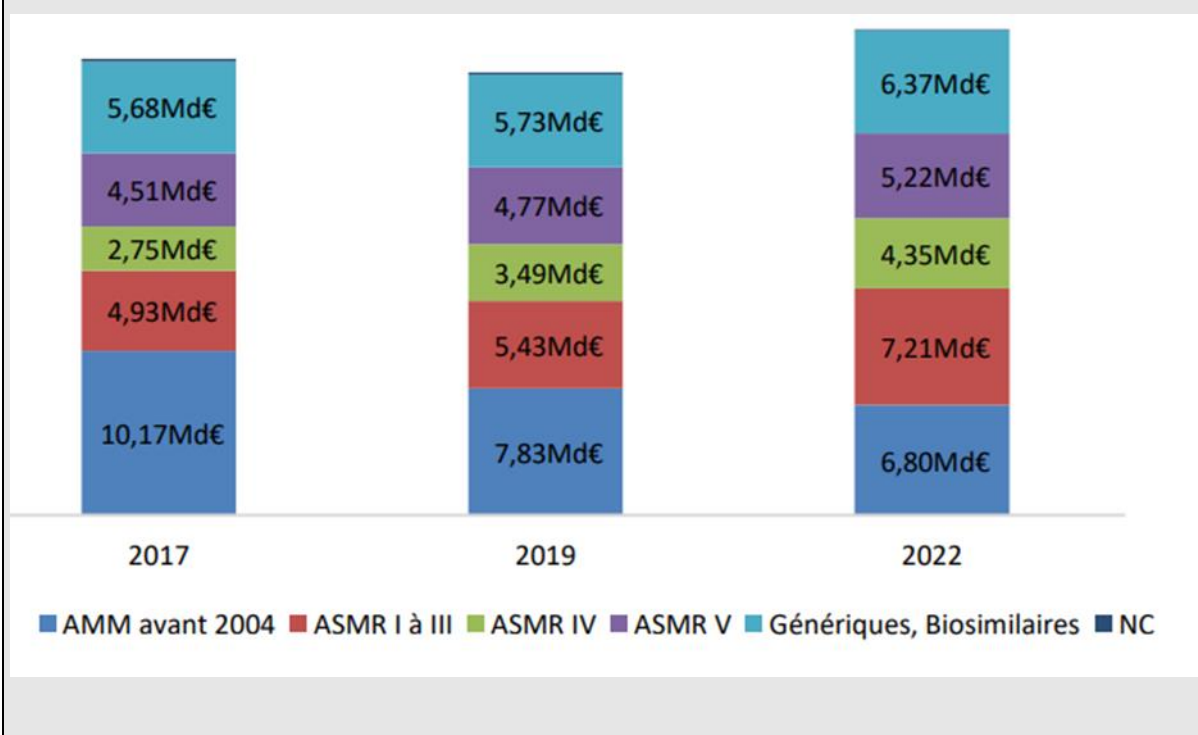
D'ailleurs, dans son rapport « Charges et Produits 2023 », la Caisse Nationale d'Assurance maladie considère que la croissance très dynamique des dépenses (cf. *infra*) est portée par l'innovation et une moindre régulation des produits matures.

Depuis 2020, la dépense remboursable a connu une évolution exceptionnelle avec une progression de 5,7 % par an. Trois phénomènes expliquent cette évolution :

- la hausse des dépenses en lien avec les produits les plus innovants avec un bond important des dépenses nettes d'ASMR I à III,
- la moindre baisse des dépenses sur les médicaments anciens,
- les dépenses relatives aux ASMR IV ont connu une très forte croissance. À l'origine de cette croissance, des produits commercialisés depuis plusieurs années mais qui conservent un rythme de croissance soutenu comme l'anticoagulant Eliquis®, l'anti diabétique Trulicity®, l'anticorps monoclonal Stelara® indiqué dans le psoriasis en plaques ou bien encore la maladie de Crohn.

Les montants remboursables nets de remises produits des médicaments d'ASMR IV contribuent à la croissance des dépenses entre 2017 et 2022 à hauteur de +1,6Md€ contre +2,28 Md€ (cf. graphique 4) pour les médicaments d'ASMR I à III alors que le nombre de produits comptabilisés pour ces 2 catégories est assez proche (respectivement 160 et 140).

Graphique 4 : Comparaison et décomposition de l'évolution des dépenses remboursables entre 2017 et 2022

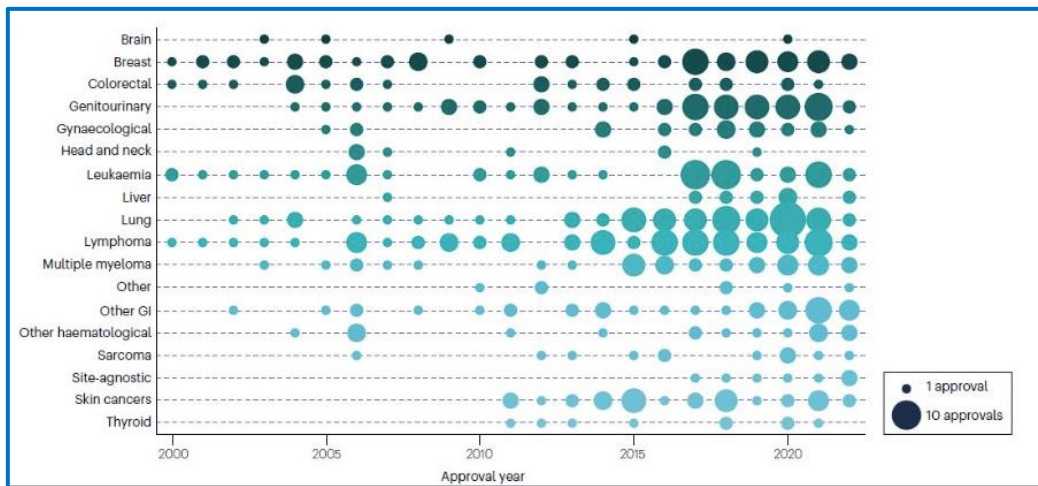


Source : Mission.

L'oncologie fait partie des domaines qui ont été les plus dynamiques au cours des dernières années. Le schéma ci-dessous illustre par exemple l'incroyable accélération des approbations FDA (donc américaines) depuis 5 ans, et des situations contrastées selon les organes : poumon, sein, ou encore lymphomes ont fait l'objet de nombreuses approbations, mais il y a eu peu de décision sur le cerveau, la tête et le cou⁶.

⁶ Scott, E.C., Baines, A.C., Gong, Y. et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00723-4>

Graphique 5 : Approbations de la FDA par pathologie en oncologie depuis 2020



Source : Scott, E.C., Baines, A.C., Gong, Y. et al (2023).

1.2. Des mutations majeures du secteur privé dans la santé

Les dix dernières années correspondent à des transformations assez majeures, avec par exemple :

- Une concentration des grands acteurs internationaux, avec une cinquantaine de groupes pharmaceutiques qui représentent près de 80 % de l'offre, la plupart étant des entreprises cotées, ce qui est logique compte tenu du capital nécessaire mobilisé pour soutenir l'innovation et les risques inhérents. Les stratégies en termes de développement, de recherche clinique, de production industrielle, ou encore de *market access*, sont généralement conçues avec au niveau mondial, avec des approches régionalisées. En parallèle on assiste également à une mondialisation accélérée, notamment par le COVID, de chaînes de production et logistiques. Ce même phénomène s'observe également dans le dispositif médical avec l'apparition de nouveaux groupes mondiaux très reconnus, le top 50 représentant là encore 80 % de l'offre.

D'une façon générale, on peut considérer que les industries de santé sont un secteur très fortement internationalisé, quelle que soit la taille des entreprises, compte-tenu des besoins mondiaux croissants et du coût de la R&D, et ce malgré des réglementations locales encore très spécifiques.

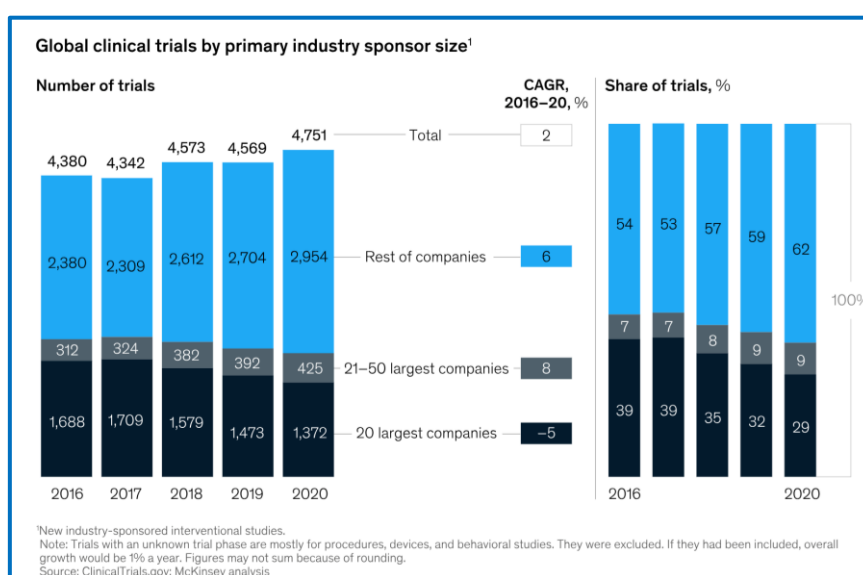
Tableau 1 : Les principaux acteurs pharmacie du marché

| Entreprise | Pays | Ventes en 2021 | Dépenses de R&D en 2021 | Médicaments principaux en 2021 |
|----------------------|-------------|----------------|-------------------------|------------------------------------|
| Pfizer | Etats-Unis | 72 043 M\$ | 13 829 M\$ | Comirnaty Prevnar 13 Ibrance |
| AbbVie | Etats-Unis | 55 041 M\$ | 6 518 M\$ | Humira Imbruvica Skyrizi |
| Novartis | Suisse | 51 128 M\$ | 9 041 M\$ | Cosentyx Entresto Gilenya |
| Johnson et Johnson | Etats-Unis | 49 821 M\$ | 11 781 M\$ | Stelara Darzalex Remicade |
| Roche | Suisse | 49 293 M\$ | 13 080 M\$ | Ocrevus Prejeta Actemra |
| Bristol Myers Squibb | Etats-Unis | 45 669 M\$ | 9 531 M\$ | Revlimid Eliquis Opdivo |
| Merck | Etats-Unis | 43 259 M\$ | 12 245 M\$ | Keytruda Gardasil Januvia |
| Sanofi | France | 38 934 M\$ | 6 150 M\$ | Dupixent Fluzone Lantus |
| AstraZeneca | Royaume-Uni | 36 131 M\$ | 7 987 M\$ | Tagrisso Vaxzevria Farxiga |
| GSK | Royaume-Uni | 33 443 M\$ | 6 573 M\$ | Triumeq Shingrix Tivicay |

Source : Pharmaceutical Executive, 2022.

Si la dynamique d'innovation se confirme tout d'abord à travers la hausse soutenue des essais cliniques depuis plus d'une décennie, on observe également que l'origine de cette innovation évolue et que près des 2/3 de cette dynamique est portée aujourd'hui par des Biotechs.

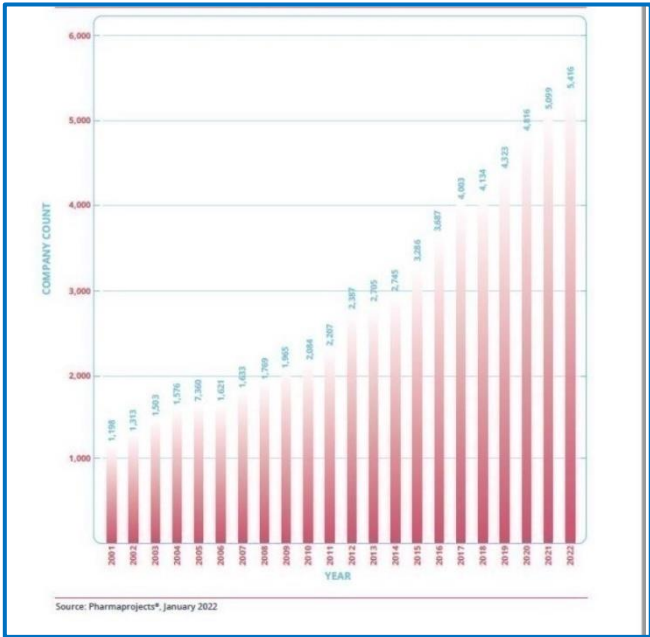
Graphique 6 : L'augmentation du volume d'essais cliniques ne provient pas des grandes entreprises pharmaceutiques



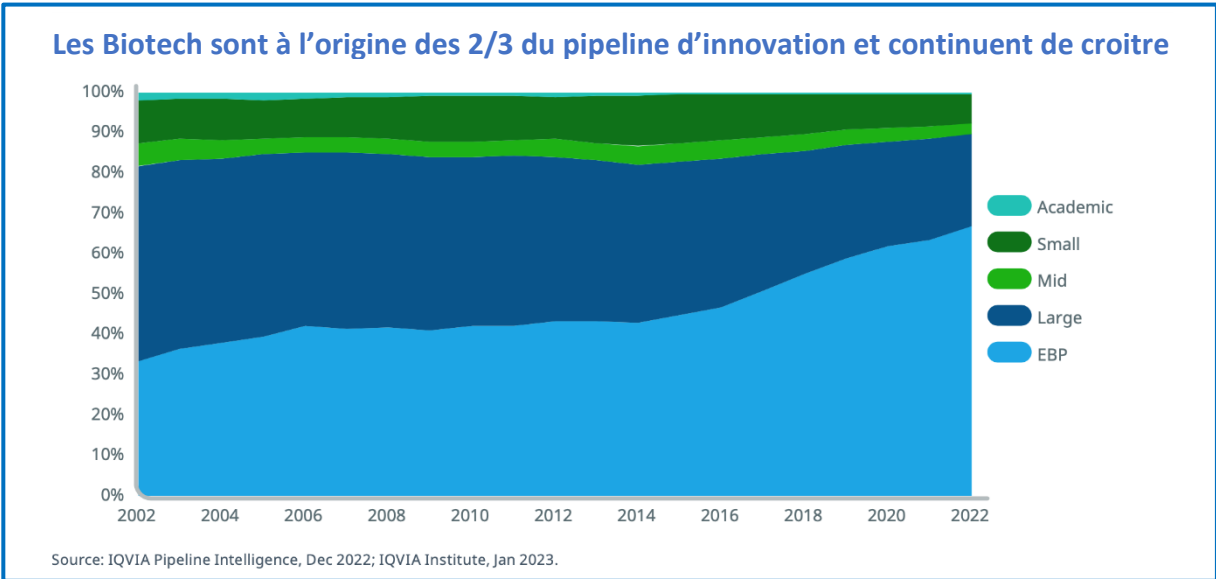
Source : McKinsey.

Selon les données Factset, « plus de 820 entreprises de biotechnologies sont cotées dans le monde, pour une capitalisation globale dépassant 1000 milliards de dollars, rapporte BiotechBourse.fr. Si les biotechs nord-américaines pèsent pour plus de la moitié du total, la France se place dans le peloton en termes du nombre de biotechs cotées à Paris (34 sociétés) ». La plupart des entreprises innovantes ne sont pas cotées ; elles seraient, en 2022, 5416 dans le monde d’après Pharmaprojects, dont une proportion importante détenues par des fonds d’investissement. Les stratégies de R&D mondiales se sont transformées au cours des vingt dernières années, et les jeunes entreprises innovantes sont souvent la principale source d’innovation et de nouveaux produits pour les grands groupes. Le financement des jeunes entreprises innovantes par des fonds d’investissement ayant des fortes ambitions de rentabilité contribue incontestablement au dynamisme des recherches et découvertes, ce d’autant que ~70 % des startups sont issues de la recherche académique. Mais ce mouvement contribue également à une envolée des prix des nouveaux produits de santé.

Graphique 7 : nombre total de sociétés pharmaceutiques avec un « pipeline » actif sur la période 2001 - 2022



Graphique 8 : Source des innovations en développement entre 2002 et 2022



1.3. Le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques

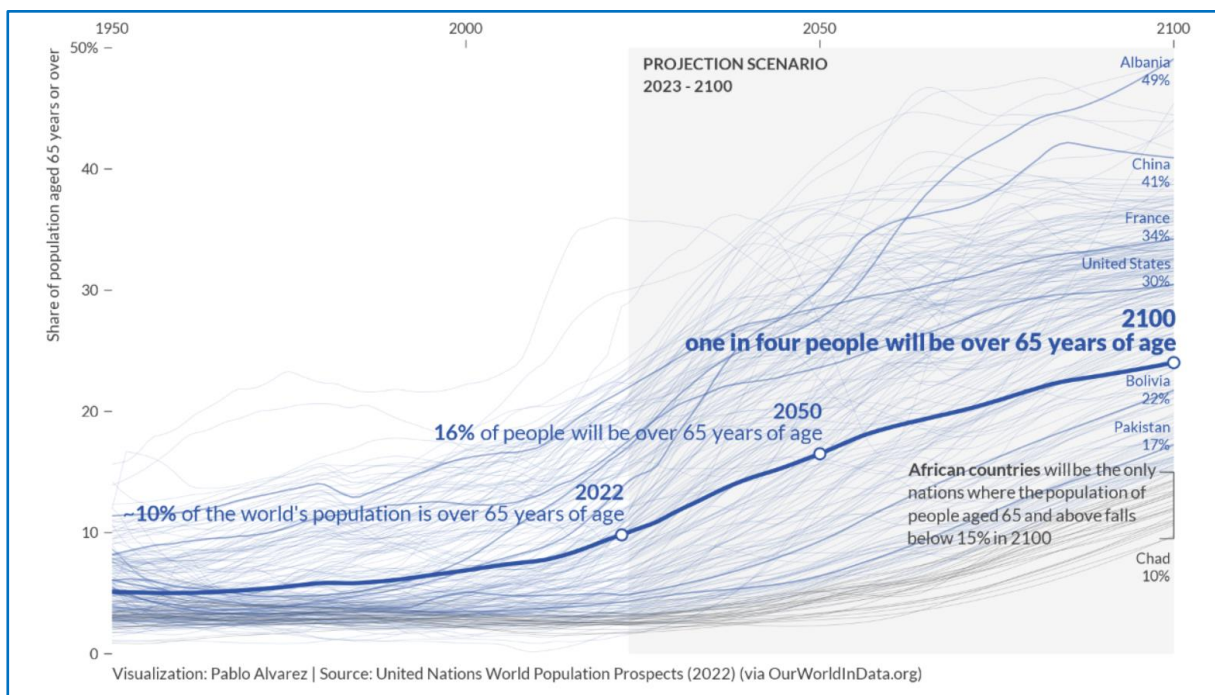
Le vieillissement de la population

Cette tendance représente un des enjeux les plus importants pour les systèmes de santé européens. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la proportion de personnes âgées dans la population augmente, ce qui entraîne une hausse de la prévalence des maladies chroniques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives. Ces maladies nécessitent des soins de longue durée et coûteux, mettant ainsi une pression considérable sur les systèmes de santé déjà sous tension.

« Les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 20,5 % de la population, et leur part a progressé de 4,7 points en vingt ans. Le vieillissement de la population s'accélère depuis 2011, avec l'arrivée à 65 ans des générations nombreuses nées après-guerre » (INSEE 2020).

Ces tendances démographiques et épidémiologiques posent des défis en termes de planification des soins de santé, de formation du personnel médical et de financement des soins de santé. Les systèmes de santé doivent s'adapter pour répondre aux besoins changeants de la population, notamment en développant des services de soins à domicile et en intégrant les soins de santé pour les personnes atteintes de plusieurs maladies chroniques. De plus, la prévention en matière de santé publique afin de limiter l'apparition des maladies chroniques évitable devient encore plus un enjeu de long terme.

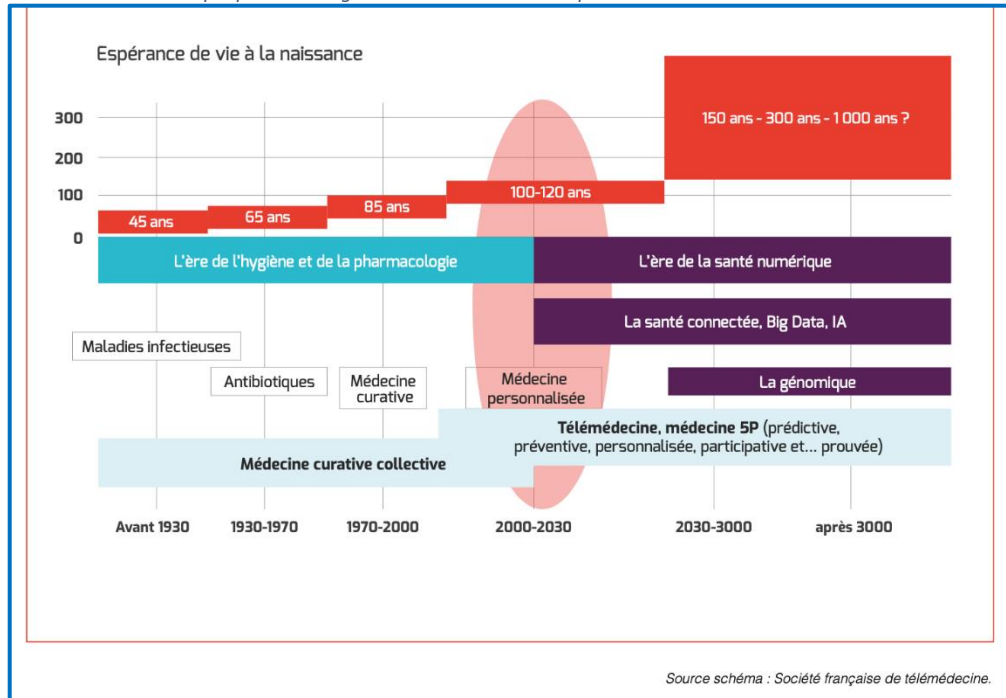
Graphique 9 : Le vieillissement mondial de la population



Source : Visualisation Pablo Alvarez sur source United Nation Population Prospects 2022) via OurWorldinData.org.

Cette évolution positive de l'espérance de vie est fortement corrélée aux progrès de la médecine et des produits de santé qui ont fortement contribué à une meilleure prise en charge des patients grâce au développement de solutions de plus en plus individualisée (cf. graphique 9).

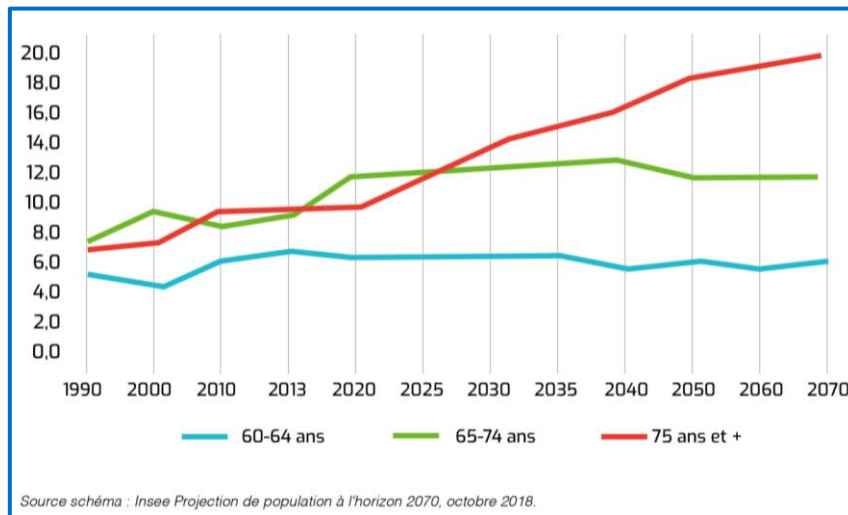
Graphique 10 : L'augmentation du lien entre espérance de vie et innovation



Source : rapport Santé 2030 du LEEM (publication 2020).

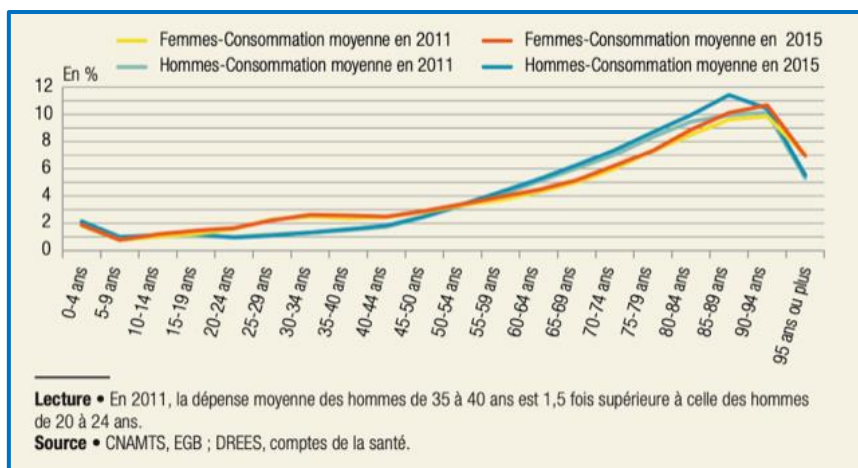
Cette situation est particulièrement marquée en France qui est le pays européen qui compte le plus de centenaires, et le plus de centenaires par habitant (en 2020, la France métropolitaine compte 21 centenaires pour 1 000 personnes âgées de plus 60 ans en 1980 INSEE 2023).

Graphique 11 : part des séniors dans la société française



Le lien entre âge et dépense de produits de santé est illustré par le graphique 12.

Graphique 12 : consommation moyenne par tranche d'âge et sexe, en 2011 et 2015

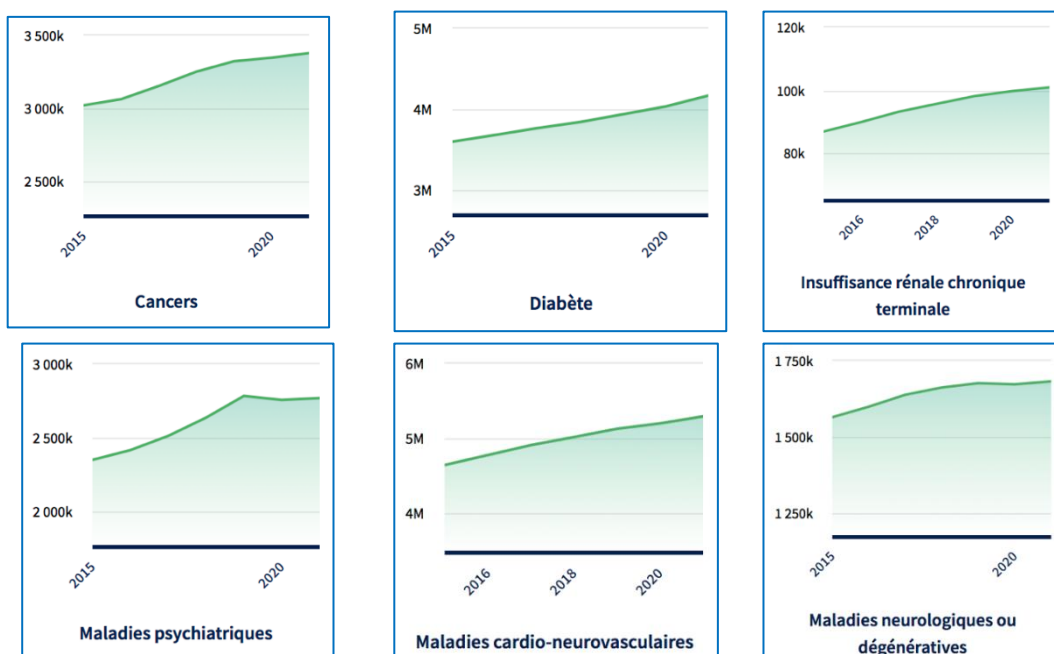


L'accroissement du nombre de personnes concernées par les maladies chroniques

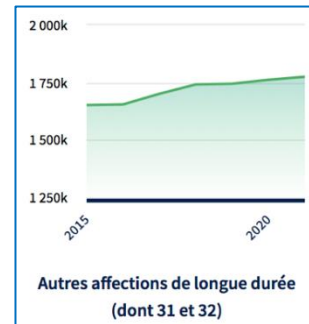
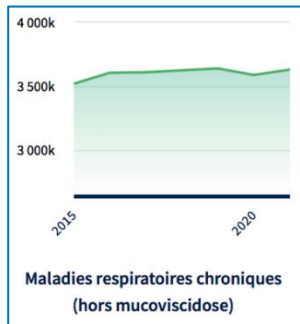
Les pathologies et traitements chroniques représentent les 2/3 (62 %) des dépenses (soit 104 milliards d'euros) pour 1/3 des assurés (36 %), soit 24 millions de personnes. Celles-ci représentent un coût moyen par patient de 4 300 euros en 2020. La santé mentale, les cancers et les maladies cardiovasculaires concentrent à elles-seules 36 % des dépenses. S'agissant de la santé mentale, elle représente à elle-seule 23,3 milliards d'euros, soit près de 14 % des dépenses totales si l'on regroupe les « maladies psychiatriques » et l'ensemble des « traitements chroniques par psychotropes ». Le coût moyen est de 2 800 euros par personne⁷.

Quelques exemples (évolution des effectifs par groupe de pathologies)

Graphique 13 : Vision simplifiée de l'évolution du nombre de patients au niveau national



⁷ <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-06-20-dp-data-pathologies.pdf>
<https://data.ameli.fr/pages/data-pathologies/>

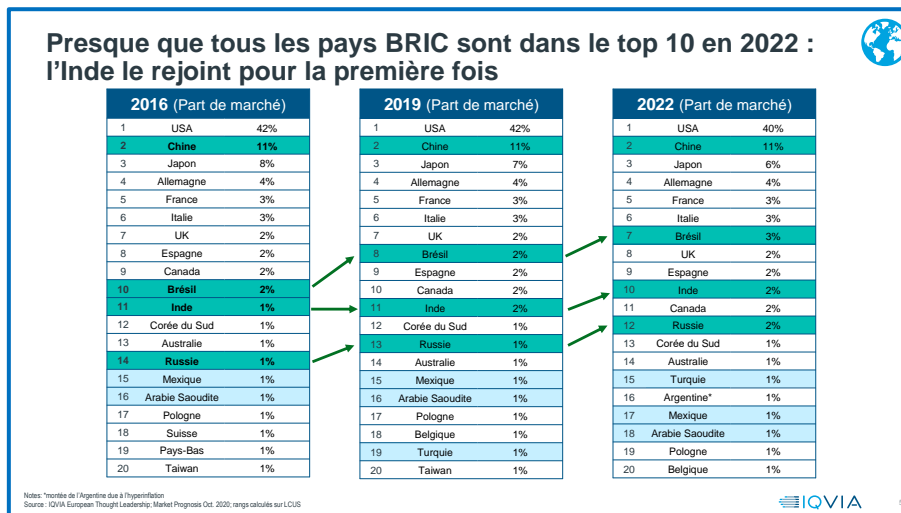


Source : CNAM.

1.4. La mondialisation des marchés des produits de santé

De très nombreux pays ont développé depuis 10 ans leur système de santé, ce qui permet à leur population d'accéder maintenant à des traitements médicamenteux et DM. La quasi-totalité des pays BRIC ont rejoint le top 10 mondial depuis 2016, tandis que le poids de la France s'est maintenu à ~3 % du marché⁸.

Graphique 14 : Les 20 premiers marchés nationaux mondiaux



D'après tous les interlocuteurs privés, et comme exprimé par Rexecode, « le pouvoir de négociation de l'acheteur français a tendance à diminuer avec la réduction relative de la taille du marché français dans le monde, dans un contexte de développement économique global et d'ouverture des échanges. Même en Europe, le marché français perd progressivement en importance du fait d'une moindre croissance en valeur au cours des dernières années consécutivement à la baisse du prix relatif du médicament vendu en France par rapport aux autres marchés européens, celle-ci résultant pour partie de la politique de régulation du médicament »⁹.

Des analyses complémentaires démontrent l'effritement du poids de l'Europe vu des industriels : l'Europe de l'Ouest fait face à une diminution progressive de sa dynamique au sein du marché mondial dans le secteur pharmaceutique, approximé ici par le nombre de doses thérapeutiques distribuées (cf. graphique 14).

Au cours des dernières années, le nombre de doses thérapeutiques quotidiennes en Europe de l'Ouest est passé de 369 millions en 2012 à 409 millions en 2021, une augmentation substantielle (+11 %) mais insuffisante pour maintenir sa position. Comparativement, la Chine et l'Inde ont connu une croissance soutenue avec un nombre de doses passant de 493 millions à 747 millions sur la même période (+51 %). L'Afrique et le Moyen-Orient ont

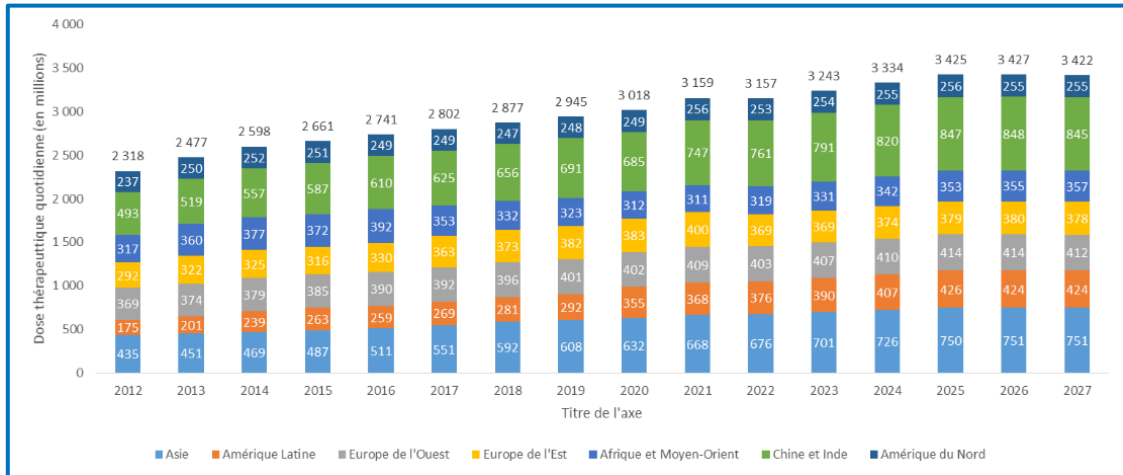
⁸ Source IQVIA Avril 2021.

⁹ Source Rexecode Juillet 2023.

également vu leur marché se développer avec un nombre de doses qui est passé de 435 millions à 668 millions doses (+53 %).

Cette dynamique devrait se conforter dans les années futures avec une prévision de croissance annuelle moyenne du nombre de doses sur la période 2021-2027 de +0,1 % pour l'Europe de l'Ouest contre +2,1 % pour la Chine et L'Inde, + 2,3 % pour l'Afrique et le Moyen-Orient ou en encore + 2,4 % pour l'Amérique Latine.

Graphique 15 : évolution historique et prospective du nombre de doses thérapeutiques quotidiennes par région



Source : IQVIA, Global use of Medicines 2023.

La progression des chiffres dans les pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du sud témoigne d'un important rattrapage sanitaire dans ces régions, créant ainsi de nouvelles opportunités pour les producteurs de médicaments. À l'inverse, l'Europe de l'Ouest a vu son poids relatif diminuer avec une part dans la distribution des doses thérapeutiques qui est passée de 15,9 % en 2012 à 12,9 % en 2021, et qui atteindra, d'après les éléments prospectifs d'IQVIA, 12,0 % d'ici 2027.

1.5 L'irruption des enjeux de décarbonation

Les deux dernières années sont aussi celles de la prise de conscience de l'urgence climatique et plus généralement de l'urgence environnementale. Le secteur de la santé, qui représente 10 % du PIB et entre 6,6 % et 10 % des émissions de CO₂¹⁰, doit se transformer pour atteindre les objectifs notamment de *fit for 55*. Or, les produits de santé représentent une part considérable des émissions de CO₂, comme d'ailleurs des enjeux eau/air/biodiversité.

Ces enjeux sont précisés ci-dessous, à la section 1 paragraphe 8.

1.6. La financiarisation du système de soins

La financiarisation en cours, qui engage des acteurs privés au-delà de leur périmètre habituel, est un phénomène progressif depuis une dizaine d'années : la place des acteurs privés dans le système de santé, sur la chaîne de valeur du soin se modifie, et des acteurs privés interviennent de plus en plus, y compris sur de nouveaux segments comme les plateformes de radiologie, les groupements de laboratoires, les analyses d'anatomopathologie, la télésurveillance, la téléconsultation, etc. La régulation de ces nouveaux acteurs est complexe, alors que leurs équations économiques sont souvent nouvelles ; la maîtrise des volumes est notamment un défi majeur pour les pouvoirs publics. La CNAM considère d'ailleurs dans son dernier rapport que

¹⁰ Décarboner la santé, The Shift Project, avril 2023.

« la progression [de la financiarisation] appelle un renforcement du suivi et du contrôle de ce phénomène par la puissance publique afin de protéger l'indépendance professionnelle et la qualité des soins ».

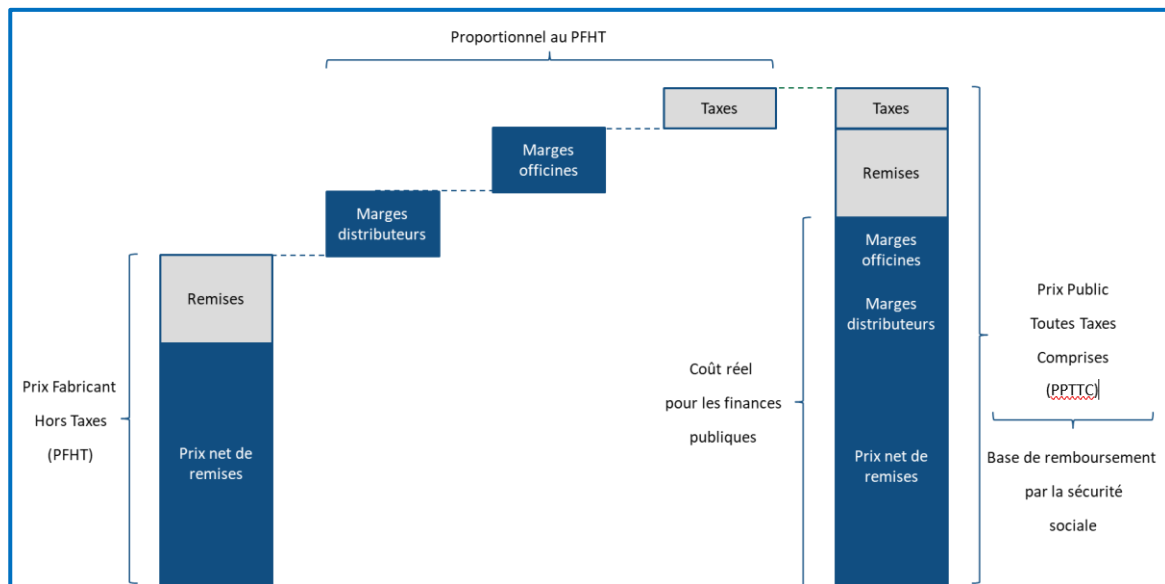
2. En France, une régulation qui a privilégié le levier des prix pour faire face au nouveau contexte

2.1 Précaution méthodologique

En France, la sécurité sociale rembourse tout ou partie du prix de référence d'un large panier de médicaments¹¹. Ce prix de référence, dit « prix public toutes taxes comprises » (PPTTC) se décompose entre :

- Le prix fabricant hors taxes (dit « prix facial »), négocié par le CEPS et publié au journal officiel, qui comprend lui-même un prix dit net et des remises, de 10 % à 80 % obtenues par le CEPS¹², dont les montants sont confidentiels ;
- Les marges réglementaires des distributeurs et des officines (*cf. supra*) ;
- Les taxes.

Graphique 16 : Décomposition et passage du prix facial (PFHT) à la base de remboursement par la sécurité sociale (PPTTC)



Source : Mission.

Le chiffre d'affaires des entreprises est calculé à partir du PFHT, qui est public et les remises confidentielles sont comptabilisées en charges¹³. Pour autant, c'est bien le prix net des remises qui est le prix de référence, car il est le véritable prix du médicament pris en charge (*cf. focus 2 sur les différents concepts de prix*).

Néanmoins, il convient de noter que le montant des remises varie substantiellement d'un médicament à l'autre et passe d'un montant nul à plusieurs millions d'euros. Par exemple, lorsqu'on considère les remises produits¹⁴ qui représentent 93 % du total des remises accordées en 2021, on observe que 96,6 % des médicaments dont le prix a été fixé en 2021 présentent un prix net égal au prix facial (source : CEPS). Ces médicaments représentent les médicaments matures pour lesquels les marges ont déjà diminué. À l'inverse, 4,4 % des médicaments concentrent les 4,5 Md€ de remises et 10 produits 2,1 Md€.

¹¹ En fonction du taux de remboursement de chaque médicament.

¹² En 2021, cela concernait 307 médicaments (sur un total d'environ 10 000), dont 230 se sont traduits par un déclenchement de clause de reversement, donc pour 96,6 % des médicaments, le prix facial est égal au prix net, source rapport d'activité CEPS 2021.

¹³ Le passage entre le « chiffre d'affaires brut », « net » et « super net » est présenté en annexe.

¹⁴ Art. L. 162-18 du Code de la sécurité sociale.

En France, différents concepts de prix sont utilisés pour parler du prix des médicaments remboursables par la sécurité sociale.

- Le **Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT)** est le prix facial du médicament pour le laboratoire. Il correspond au prix négocié entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique dans le cadre de la négociation conventionnelle. Il tient principalement compte de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), des prix des médicaments à même visée thérapeutique ainsi que de remises conventionnelles négociées entre le CEPS et le laboratoire qui permettent de réduire le prix payé par l'Assurance maladie ;
- Le **Prix Fabricant Net de Remise (PFNR)** correspond au PFHT une fois que sont déduites les remises conventionnelles (c'est-à-dire celles prévues dans des accords entre l'Etat et les entreprises). Il représente la rémunération nette qu'obtient le laboratoire lors de la vente du médicament ;
- Le **Prix Grossistes Hors Taxes (PGHT)** est le prix auquel les grossistes vendent les médicaments aux officines. Il correspond au PFHT auquel est ajoutée une marge réglementaire pour rémunérer le grossiste ;
- Le **Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC)** correspond au prix final auquel le médicament est vendu au consommateur. Le PPTC comprend le PGHT auquel ont été ajoutées une marge réglementaire pour rémunérer le pharmacien et les taxes applicables au médicament.

Par ailleurs, pour suivre le coût du médicament du point de vue des ménages, l'INSEE calcule un « prix net » du médicament pour construire l'Indice des Prix à la Consommation Harmonisé (IPCH). Ce prix correspond au reste à charge dont doit s'acquitter le ménage au moment de l'achat du médicament et correspond au PPTTC diminué du remboursement de la sécurité sociale, mais avant prise en compte du remboursement des complémentaires santé.

Source : Mission.

2.2. La part des produits de santé dans l'ONDAM en baisse

Si la France partage les mêmes tendances générales que les autres pays développés, elle se singularise par quelques éléments clés pour expliquer les décisions.

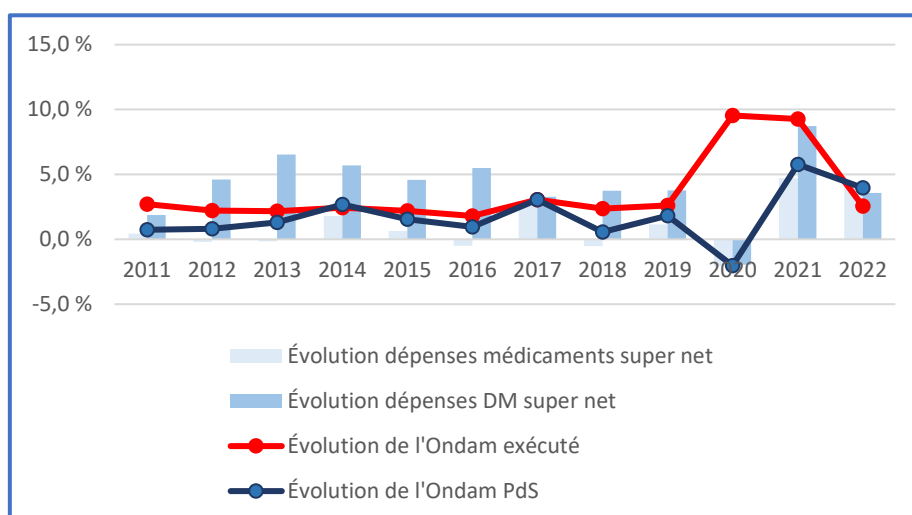
En premier lieu, par l'effet d'une régulation stricte depuis plus de 10 ans, la dépense liée aux produits de santé évolue environ deux fois moins vite que l'ensemble des dépenses de santé (+12,2 % entre 2011 et 2021 contre + 27,3 % pour l'ensemble¹⁵) ; pour information, la dynamique des soins hospitaliers est de + 32,4 % depuis 2011, des soins de ville de + 31,4 % et des soins ambulatoires de + 22,9 %, dans le contexte particulier de la crise sanitaire (cf. tableau 2).

Cette situation s'explique avant tout par l'évolution du poste « médicaments », dont l'enveloppe est stable depuis 10 ans, tandis que les biens médicaux (correspondant essentiellement aux dispositifs médicaux) connaissent une hausse de plus de 50 %, ce qui explique qu'au total, les dépenses consacrées aux produits de santé augmentent sur la période (+ 23,1 % d'évolution cumulée depuis 2010, soit 1,7 % par an, avec une accélération du rythme annuel de croissance depuis 2019, à près de 2 %).

Par conséquent, la part des médicaments dans l'ONDAM est passée de 15% en 2010 à 11% en 2020 tandis que la part des produits de santé dans l'ONDAM est passée de 19% à 16%.

¹⁵ DREES, comptes de la santé 2022.

Graphique 17 : Décomposition de l'ONDAM exécuté global et de l'ONDAM produits de santé



Source : Direction de la sécurité de la sociale.

Graphique 18 : part des produits de santé dans l'ONDAM

| | 2010 | ... | 2015 | ... | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|---------------|-----|---------------|-----|--------------|--------------|--------------|---------------|
| CA médicaments PFHT régulé, net de remises et clause de sauvegarde | 23,73 | | 23,22 | | 23,75 | 22,88 | 24,48 | 25,25 |
| Dépenses ONDAM (hors dépenses Covid) | 161,9 | | 181,8 | | 200,3 | 207,2 | 221,8 | 234,4 |
| Ratio CA net (AMO+AMC) / ONDAM | 14,6% | | 12,8% | | 11,8% | 11,1% | 11% | 10,75% |
| CA médicaments PFHT régulé, net, pris en charge par les régimes de base (AMO) | 18,86 | | 19,28 | | 19,96 | 19,29 | 21,04 | 21,33 |
| Ratio CA net (AMO)* / ONDAM | 11,65% | | 10,60% | | 9,96% | 9,31% | 9,49% | 9,10% |

Source : LEEM

Tableau 2 : Taux de croissance des différents postes de dépenses en santé

| | Croissance période 2011-2021 | Taux de croissance annuel moyen 2011-2021 | Croissance période 2019-2021 | Taux de croissance annuel moyen 2019-2021 |
|-----------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|---|
| Soins hospitaliers | 32,4 % | 2,8 % | 12,6 % | 4,0 % |
| Secteur public | 33,1 % | 2,9 % | 13,0 % | 4,1 % |
| Secteur privé | 30,2 % | 2,7 % | 11,4 % | 3,7 % |
| Soins ambulatoires | 22,9 % | 2,1 % | 6,9 % | 2,2 % |
| Soins de ville¹ | 31,4 % | 2,8 % | 7,5 % | 2,5 % |
| Médecins et sages-femmes | 21,9 % | 2,0 % | 4,1 % | 1,3 % |
| Auxiliaires médicaux | 61,4 % | 4,9 % | 8,9 % | 2,9 % |
| Dentistes | 28,9 % | 2,6 % | 13,9 % | 4,4 % |
| Laboratoires d'analyses | 12,8 % | 1,2 % | 8,0 % | 2,6 % |
| Cures thermales | -27,9 % | -3,2 % | -41,0 % | -16,1 % |
| Médicaments | -3,8 % | -0,4 % | 1,6 % | 0,5 % |
| Biens médicaux | 53,5 % | 4,4 % | 13,1 % | 4,2 % |
| Optique médicale | 25,8 % | 2,3 % | 5,4 % | 1,8 % |
| Aides auditives | 145,9 % | 9,4 % | 60,8 % | 17,2 % |
| Autres ² | 67,1 % | 5,3 % | 12,2 % | 3,9 % |
| Transports sanitaires | 45,1 % | 3,8 % | 10,3 % | 3,3 % |
| Ensemble | 27,3 % | 2,4 % | 9,6 % | 3,1 % |
| Part dans le PIB (en %) | 5,8 % | 0,6 % | 7,1 % | 2,3 % |
| Total PdS (med + biens médicaux) | 12,2 % | 1,2 % | 5,7 % | 1,9 % |

Source : DREES, les comptes de la santé

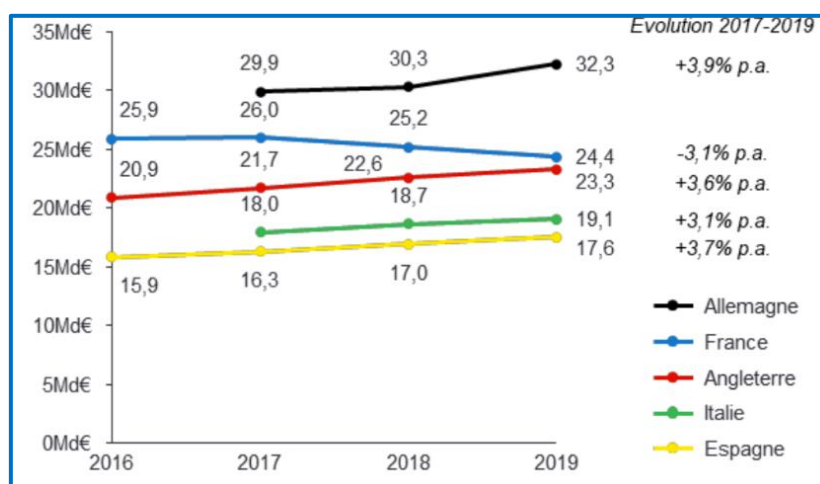
Enfin, il convient de noter qu'en 2022, et pour la première fois depuis 2014, les dépenses consacrées aux produits de santé augmentent de 4,0 %, un rythme supérieur à celui de l'ONDAM qui croît de 2,6%.

2.3. L'importance du levier « prix »

Au sein de la régulation du poste « produits de santé », la France se singularise des autres pays comparables par l'activation privilégiée du levier prix parmi l'ensemble des outils de régulation, et notamment par opposition au levier volume (notamment avec les enjeux de la maîtrise médicalisée ou du contrôle des prescriptions).

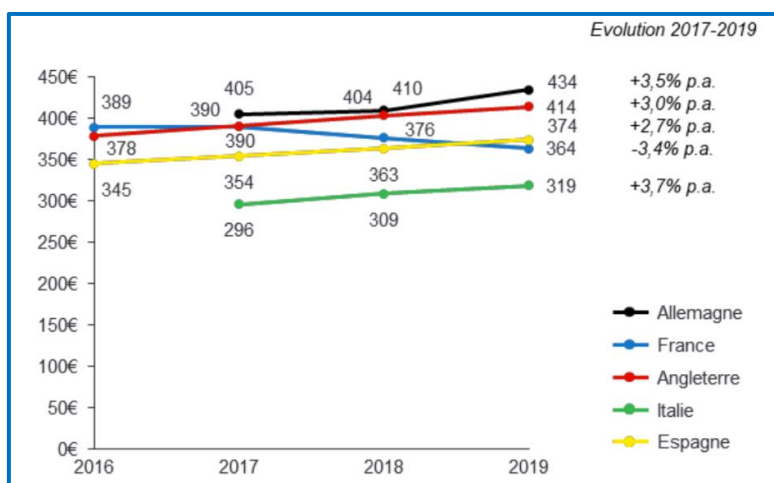
Les comparaisons internationales sont particulièrement éclairantes.

Graphique 19 : Évolution des enveloppes comparables de dépenses totales pharmaceutiques nettes HT prises en charge par les systèmes de santé



Source : Rapport EY Parthenon Pays (2021)

Graphique 20 : évolution des enveloppes comparables de dépenses pharmaceutiques totales nettes HT par assuré



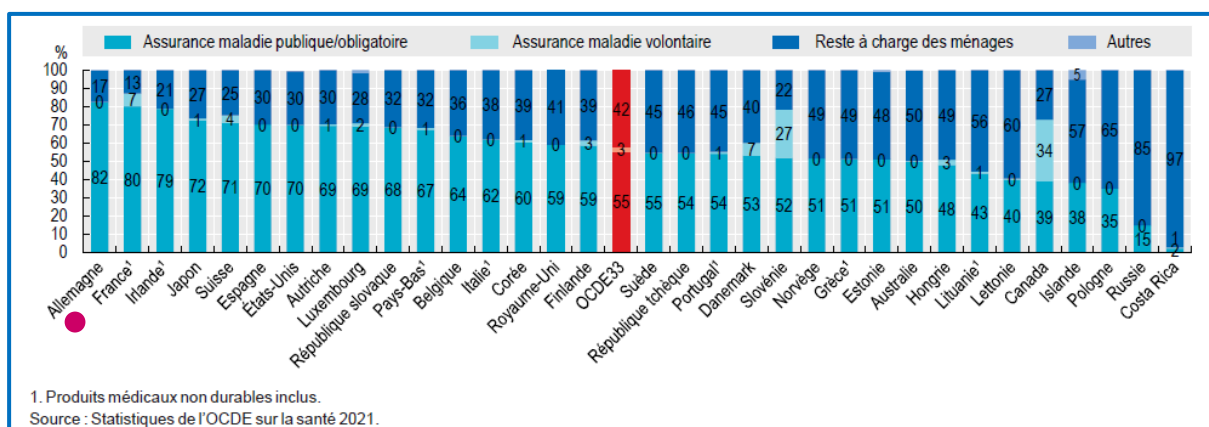
Source : Rapport EY Parthenon Pays (2021)

Les spécificités de prise en charge, un des facteurs explicatifs du choix du levier prix ?

La prise en charge mutualisée, en France, couvre 87 % des frais engagés dans la consommation de soins et de biens médicaux en 2021¹⁶ (à 80 % par la sécurité sociale et à 7 % par les organismes complémentaires). Au total, le reste à charge représente 13 % de la dépense de santé, et il est estimé par l'Insee en 2021 à 1 % du revenu disponible brut des ménages.

La France a ainsi le reste à charge le plus bas de l'OCDE, une fois les organismes complémentaires pris en compte, et est seconde pour la prise en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Graphique 5 : Dépenses en produits pharmaceutiques au détail par type de financement, 2019 (ou année la plus proche)



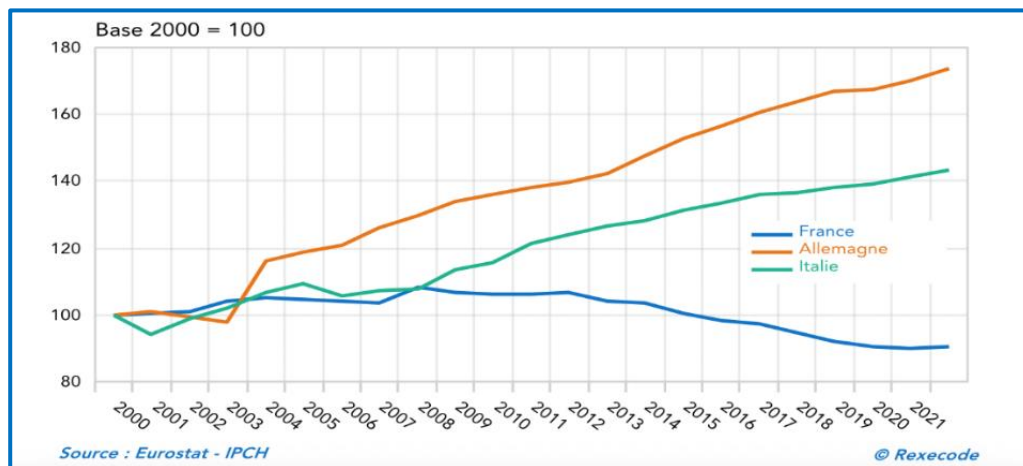
La part des organismes complémentaires était en légère augmentation régulière avant la crise sanitaire : la DREES précise qu'elle est passée de 8,7 % du PIB en 2011 à 9,1 % du PIB en 2020¹⁷. Le reste à charge est par ailleurs en diminution constante : l'IPCH (cf. focus 2 sur les différents concepts de prix) est dans la moyenne de l'OCDE, le

¹⁶ Insee, dépenses de santé, édition 2022.

¹⁷ DREES, comptes de la santé 2022.

budget par habitant décroît et place la France en 9^{ème} position (554 € vs 709 € en Allemagne en 2020¹⁸), même si les dépenses relatives aux produits de santé augmentent sur la période, de 44 936 M€ à 50 410 M€.

Graphique 22 : Évolution de l'indice des prix harmonisé (IPCH, net après remboursements AMO et AMC) des produits pharmaceutiques.



Source : REXECODE.

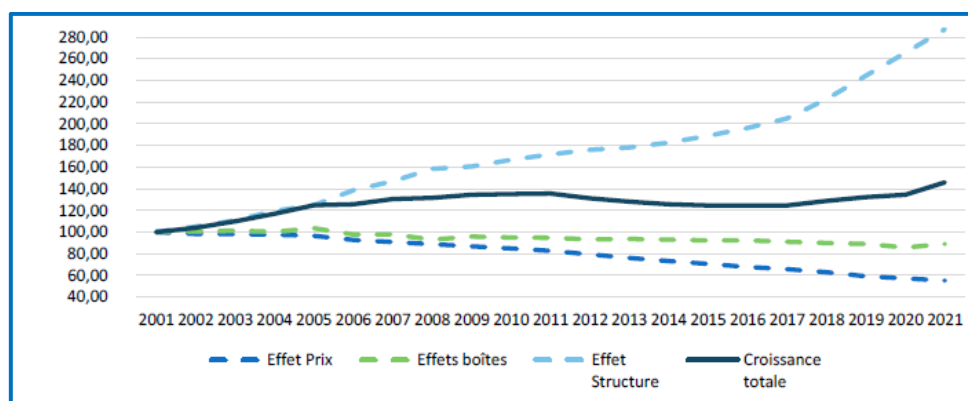
Les comparaisons internationales sont claires : « La régulation économique du médicament a permis une baisse du prix moyen effectivement acquitté par les patients. L'évolution du prix moyen des médicaments qui s'applique au consommateur, après prise en charge par l'assurance maladie (mais avant prise en charge par les complémentaires santé), est mesurée par l'indice des prix à la consommation harmonisé (IPCH). Cet indice a diminué tendanciellement en France depuis 2012, au point d'être inférieur en 2022 au niveau qu'il atteignait au début des années 2000. Cette baisse ne se retrouve pas en Allemagne ou en Italie, où le prix final du médicament supporté par le patient (avant complémentaire) a augmenté de respectivement 70 % et 40 % par rapport à 2000 » (Rexecode / Juillet 2023).

2.4. Le cas des produits peu onéreux

L'évolution des ventes de médicaments de ville illustre un point sensible : la croissance sur 20 ans s'est faite grâce à un effet de structure, c'est-à-dire, pour simplifier, d'une évolution des prescriptions vers des produits plus chers que la moyenne, ce qui est logique dans une période d'innovation thérapeutique. Les effets des baisses de prix ont été particulièrement importants pour les médicaments anciens et peu onéreux, aboutissant à des situations de rentabilité insuffisante pour les acteurs industriels, la situation économique de ces produits étant maintenant aggravée par le coût de la clause de sauvegarde. De façon évidemment involontaire, cette régulation a favorisé les délocalisations de sites industriels vers des pays aux coûts de production plus faibles que la France (notamment grâce à des normes environnementales moins strictes), et est une des causes des tensions d'approvisionnements et des situations d'arbitrages défavorables d'accès au marché que nous connaissons.

¹⁸ DREES, comptes de la santé, 2022.

Graphique 23 : Croissance des ventes hors taxes de médicaments en ville 2001-2021 (indice base 100 en 2001)



Source : Rapport annuel du CEPS 2022.

2.5. Le sujet très sensible des prix des médicaments très onéreux

Les progrès sans précédent de la recherche médicale permettent la mise sur le marché d'un nombre croissant de thérapies médicamenteuses à haute valeur ajoutée et les exemples récents sont nombreux (traitement curatif de l'hépatite C, immunothérapie des cancers, nouveaux traitements des maladies auto-immunes et inflammatoires, thérapies ciblées des maladies rares, etc.). Ces traitements reposent non seulement sur les biothérapies mais aussi désormais les thérapies géniques et cellulaires.

Pour autant le prix des médicaments, et notamment des traitements les plus innovants, est un sujet de débat récurrent dans l'opinion publique, compte tenu du prix revendiqué par les entreprises qui les développent. Qualifiés parfois « d'astronomiques » ou « d'exorbitants », le prix facial de ces traitements inquiète en effet¹⁹ par leur montant sans précédent. Les préoccupations sur le prix des traitements ont crû au cours de dernières années, et le prix médian aux Etats-Unis serait passé de 1400 USD en 2008 à plus de 150 000 USD en 2021 selon un article du BMJ (*High drug prices are not justified by industry's spending on research and development / Feb 2023*).

Le CEPS évoque quant à lui, être confronté à la revendication par les laboratoires de prix mondiaux de plus en plus élevés, avec depuis peu pas de différence entre les prix revendiqués sur le continent américain et en Europe : des prix allant de plusieurs centaines de milliers d'euros pour certains CAR-T et dépassant même le million pour certaines thérapies géniques. Ces montants posent des questions de principe, et conduisent actuellement à une restriction d'utilisation, en raison notamment des délais de négociations entre les organismes payeurs et les entreprises pharmaceutiques. Ils créent également des attentes, elles aussi sans précédent, et dans certains pays des formes de contournements de type financement participatif pour les traitements non-remboursés par les autorités de santé, tout à fait nouveaux.

Il existe des innovations très puissantes également dans le domaine du DM, mais les prix les plus élevés sont sans comparaison.

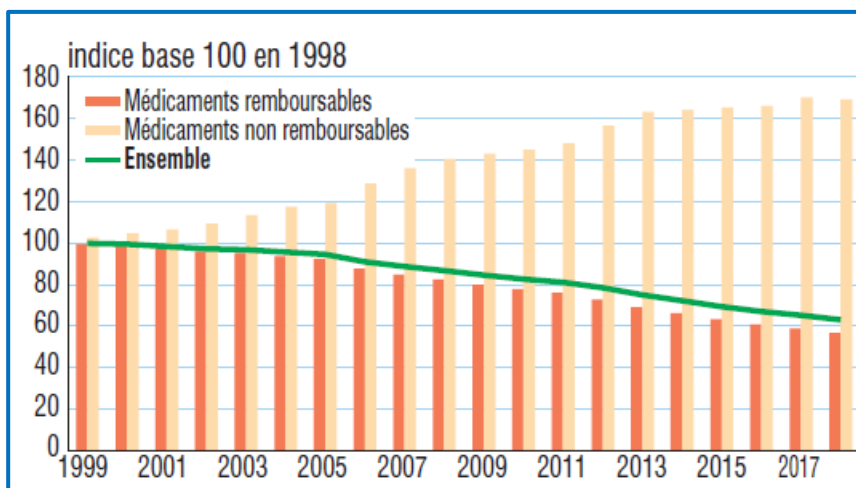
2.6 La distinction entre médicaments remboursés et non remboursés

La politique de baisse de prix est, en France, très différente selon que le produit est remboursable et ne l'est pas (cf. graphique 23)²⁰.

¹⁹ Le prix facial est différent du prix remboursé qui reste confidentiel, mais les deux prix sont négociés par les autorités

²⁰ https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/4277750/TEF2020_093.pdf

Graphique 23 : évolution du prix des médicaments de 1999 à 2019



Source : INSEE, indice des prix à la consommation.

Cette évolution peut se comparer à l'évolution générale des prix à la consommation (INSEE).

Graphique 24 : évolution comparée des indices de prix à la consommation, des services de santé et des médicaments

23 ÉVOLUTION COMPARÉE DES INDICES DES PRIX À LA CONSOMMATION*, DES SERVICES DE SANTÉ ET DES MÉDICAMENTS
(base 100 en 1990)
Source : Insee

| Année | Indice du coût de la vie | Indice des prix publics des services de santé | Indices des prix publics des médicaments |
|-------------|--------------------------|---|--|
| 1980 | 54,4 | 64,4 | 77,6 |
| 1985 | 86,0 | 91,1 | 99,4 |
| 1990 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 1995 | 111,6 | 107,0 | 103,2 |
| 2000 | 118,5 | 109,7 | 104,1 |
| 2005 | 130,4 | 113,1 | 97,8 |
| 2010 | 140,5 | 112,3 | 86,3 |
| 2011 | 143,5 | 112,2 | 84,6 |
| 2012 | 146,3 | 111,4 | 81,9 |
| 2013 | 147,4 | 110,2 | 78,3 |
| 2014 | 148,4 | 109,1 | 75,4 |
| 2015 | 148,4 | 107,7 | 72,1 |
| 2016 | 148,7 | 107,9 | 69,4 |
| 2017 | 150,1 | 109,3 | 67,6 |
| 2018 | 153,0 | 110,4 | 65,4 |
| 2019 | 155,3 | 111,1 | 62,7 |
| 2020 | 155,4 | 104,0 | 61,8 |
| 2021 | 157,9 | 102,4 | 60,9 |

* Moyenne annuelle des indices mensuels.

Source : INSEE

3. La crise COVID et la guerre en Ukraine ont apporté de nouveaux bouleversements

Ces tendances de long terme seraient seules de nature à transformer les capacités de régulation de notre système de santé. Mais la crise de la COVID en apporté d'autres. Cinq sont soulignées ici.

3.1 L'accélération de la mondialisation des chaînes de production et logistique

La période COVID a été une période d'accélération de la numérisation des chaînes de production et de logistique qui avait été démarré une petite dizaine d'années auparavant avec ce qu'il est coutume d'appeler Industrie 4.0 et Logistique 4.0. Il s'agit d'un des effets assez directs des confinements et plus généralement de la diminution des mobilités. Ces transformations qui concernent toutes les industries, pas seulement les industries de santé.

La période a, en même temps, entraîné en France et dans toute l'Europe, une prise de conscience croissante de la nécessité de renforcer la résilience des économies face aux chocs externes et de réduire la dépendance à l'égard des importations pour des biens et services essentiels.

Concernant la gestion interne des entreprises mondiales et leur politique de développement, ces évolutions ont accéléré la mondialisation de la gestion des grands groupes internationaux, ce qui n'est évidemment pas incompatible avec la prise en compte des enjeux et spécificités de chaque système de santé et les besoins de souveraineté de production.

3.2. La première initiative majeure de l'UE en matière de produits de santé

La crise COVID a mis en évidence la valeur de la coordination et de la coopération entre les États membres de l'Union européenne (UE) en matière de santé. En réponse à la pandémie, l'UE a ainsi mis en place un mécanisme exceptionnel de négociation centralisée pour l'achat de vaccins et de traitements contre la COVID-19. Ce mécanisme a permis à l'UE de négocier en commun avec les fabricants de vaccins, ce qui a renforcé sa position de négociation et lui a permis d'obtenir des prix plus avantageux et une distribution équitable des vaccins entre les États membres.

Depuis, différents travaux ont conduit notamment à travailler sur le sujet des « joint procurement » au-delà des vaccins COVID, mais aussi sur des mécanismes communs aux pays de l'EU pour travailler sur l'antibiorésistance avec HERA (initiative européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire, créée en 2021) ou encore sur les mesures pénuries et industrialisation.

3.3. Le retour de l'inflation

Un troisième enjeu est lié à l'inflation et aux tensions sur l'énergie et ses conséquences directes sur les prix de revient. Même si l'inflation a été mieux maîtrisée que dans le reste dans l'Union européenne (5,9 % en 2022, 5,6 % en 2023) l'impact est équivalent à une baisse de prix généralisée de l'ordre de grandeur de l'inflation. Les 160 entreprises et 24 000 salariés qui constituent le tissu industriel des PME/TPE²¹ du médicament en France, les 60% des entreprises du DM qui ont une activité de production en France, sont particulièrement vulnérables à cette situation.

En effet, dans un système de prix régulé des produits de santé tel que la France, l'inflation crée une tension forte sur les comptes d'exploitation des entreprises dont les produits sont issus : en ne pouvant pas répercuter de hausse de prix, elles doivent absorber dans leurs marges le coût de la hausse des matières premières en particulier, et des prix de revient en général. C'est le cas notamment d'intrants essentiels tels que l'aluminium (Le LEEM souligne dans son rapport annuel que le prix de la tonne d'aluminium connaît une augmentation depuis 2009, qui s'est récemment accélérée : ~3 536 USD/tonne en mars 2022, contre ~1 610 USD/tonne en mars 2020

²¹ Chiffres AMLIS, médicaments et dispositifs médicaux.

(soit une augmentation de près de 120 % en deux ans). Cette situation est également observée sur d'autres composants essentiels tels que les matières premières à base de polymères, l'éthanol, les solvants, les articles de conditionnement secondaires constitués de papier et de carton. Les salaires ont également en moyenne augmenté, comme dans toutes les industries.

Cette situation est particulièrement problématique pour les entreprises commercialisant des produits matures ou génériques dont les marges sont déjà faibles du fait de l'évolution historique des prix. Le LEEM rappelle à cet égard qu'entre 2000 et 2021, les prix publics des médicaments remboursables ont diminué de 48,6 % (principalement sous l'effet du développement des génériques), alors que, dans le même temps, l'inflation a été de 33,28 %.

Cette situation, en créant des tensions, alimente également les risques de délocalisation vers des pays aux coûts de revient plus faibles du fait d'une part de l'effet d'échelle sur les volumes et des engagements sociaux et environnementaux moindres.

3.4. De nouvelles attentes des citoyens

L'inflation élevée et les pénuries croissantes de biens, exacerbées par des perturbations dans les chaînes d'approvisionnement mondiales, représentent des défis majeurs. Ces problèmes mettent en évidence la nécessité de diversifier les sources d'approvisionnement, d'investir dans la capacité de production locale et de promouvoir l'innovation et la compétitivité des industries européennes voire nationales. Le sujet devient un enjeu politique et de politique publique.

La pandémie de COVID-19 a par ailleurs mis à rude épreuve les systèmes de santé dans toute l'Europe, révélant des vulnérabilités et des lacunes qui ont suscité une préoccupation croissante de l'opinion publique. Les établissements de santé ont connu des défis jamais connus, le personnel soignant a été soumis à une pression intense et les ressources, y compris les équipements de protection individuelle et les médicaments essentiels, ont été insuffisantes. De plus, la nécessité de se concentrer sur la réponse à la pandémie a souvent entraîné la négligence d'autres aspects de la santé, comme les soins de routine, la prévention et le traitement des maladies non transmissibles.

Face à ces défis, la solidité des systèmes de santé est devenue une préoccupation majeure pour l'opinion publique. Les citoyens attendent des actions concrètes pour renforcer la résilience des systèmes de santé, améliorer la qualité des soins et garantir l'accès à des soins abordables pour tous, y compris concernant les produits de santé.

3.5. L'IRA (Inflation Reduction Act) et peut-être le futur PASTEUR ACT

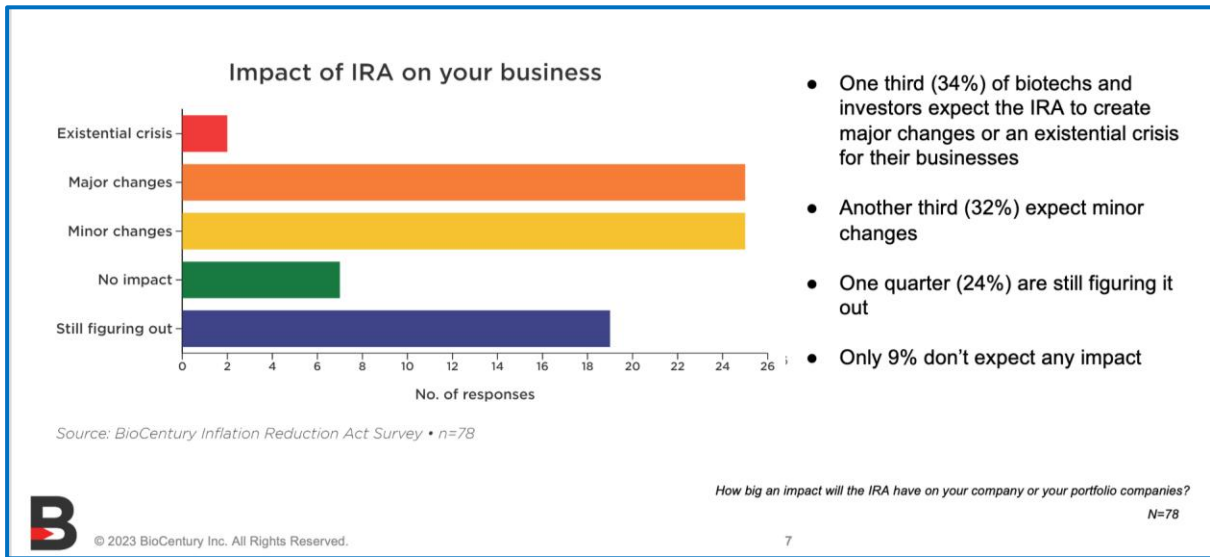
Il est indispensable de bien suivre ce qui se passe aux Etats-Unis, pays leader en matière de produits de santé.

Adopté en août 2022 par le Congrès américain, l'IRA est un programme économique majeur pour stimuler l'économie américaine, tout en réduisant les émissions de CO₂ et accélérant la transformation « verte » de l'industrie ; il contient spécifiquement un volet santé. Les États-Unis veulent faire « d'une pierre trois coups : lutter contre le changement climatique, réindustrialiser le pays et améliorer la sécurité nationale ».

Cette loi, qui mobilise 370 milliards de dollars, vise également à lutter contre l'inflation de plus de 8 % lors de sa publication. Pour la santé, il s'agit en même temps de maintenir le dispositif des prestations de soins prévus dans le cadre de l'*Affordable Care Act* (qui devait initialement être revues à la baisse), mais aussi d'introduire le principe de négociation des prix entre le programme fédéral *Medicare* (l'assurance santé publique pour les seniors) et les laboratoires à partir de 2026.

Le seul volet santé est considéré comme ayant un impact majeur pour l'industrie pharmaceutique, principalement les plus grandes entreprises dont l'accès dépend en priorité des conditions d'accès au marché américain qui représente plus de 40 % du marché mondial. L'impact est de plusieurs ordres : en matière de priorisation d'accès, en matière d'attente de prix sur les autres continents et en termes de recherche et de construction des pipelines de recherche.

Graphique 25 : la présence de l'IRA est profonde et étendue



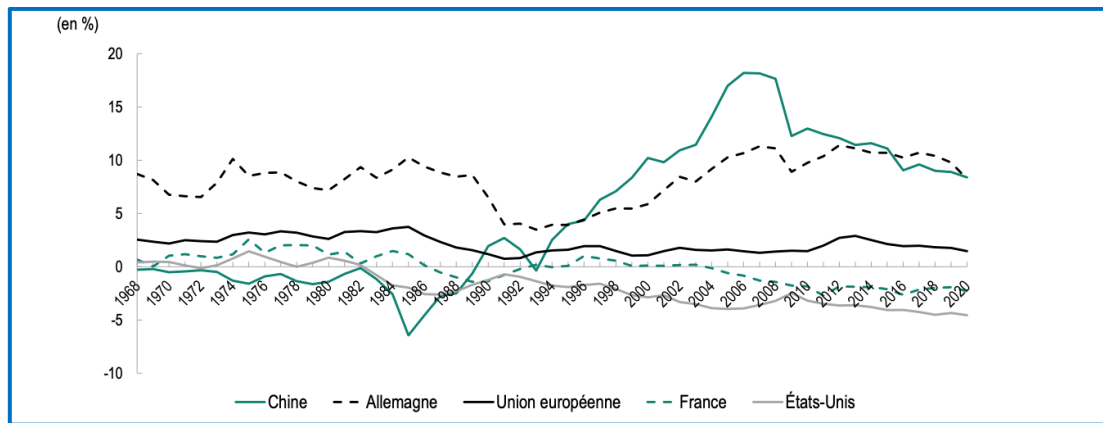
Source : Impact of the IRA : a survey - BioCentury 2023

En parallèle, sous la législation, les produits feront l'objet d'un contrôle des prix étendus après l'approbation (9 ou 13 ans) ce qui pourrait conduire les entreprises à rechercher en priorité l'approbation des indications les plus larges et à prendre moins de risque sur les indications orphelines.

La conséquence économique de cette nouvelle pression attendue sur les prix américains est potentiellement majeure pour les pays européens : les groupes pharmaceutiques et de dispositifs médicaux, dont les objectifs de rentabilité au niveau mondial ne vont pas changer, vont probablement attendre des pays européens des accès plus rapides, des prix plus élevés et sans doute être moins enclins à prendre des risques sur certaines stratégies d'accès pour au contraire sécuriser un retour rapide.

Les craintes européennes vis-à-vis de l'IRA proviennent également d'une capacité potentiellement renforcée des États-Unis à attirer les entreprises vers les États-Unis en donnant un avantage fiscal nouveau assorti d'une contrainte pour les producteurs, celle de respecter des pourcentages de composants locaux dans la production d'un bien et/ou de localiser la production ou l'assemblage du bien aux États-Unis. L'objet de la nouvelle législation américaine ; est de compenser le fait que les États-Unis sont donc en déficit manufacturier et les deux autres grandes puissances commerciales (Chine et Union européenne) sont en excédent manufacturier (sauf la France). Les opérations de « vente » des avantages du territoire américain aux entreprises françaises du secteur de la santé a déjà démarré et demande une réponse sérieuse.

Graphique 26 : Solde commercial manufacturier sur PIB



Source : CHELEM, CEPII.

L'impact attendu pour les pays comme la France est donc réel et mérite d'être anticipé.

A noter que, par ailleurs, les États-Unis seraient en train de préparer un nouveau programme massif pour se préparer à une situation d'antibiorésistance appelé, notation fort en sans humour, *The Pioneering Antimicrobial Subscriptions To End Upsurging Resistance* ou ... PASTEUR ACT²², qui pourrait changer la donne dans la capacité de l'Europe à mobiliser les industriels dans le cadre des programmes HERA. Les américains sont à nouveau en avance sur l'invention de nouveaux modèles économiques pour favoriser l'innovation et faire face aux « failles de marchés ».

4. La question clé de l'accès aux médicaments innovants

4.1 La question générale de l'accès

Deux sujets sont particulièrement présents dans le débat public récent, au-delà de la question de savoir pourquoi les industriels français n'ont pas pu mettre sur le marché un vaccin COVID :

- Les pénuries : il s'agit évidemment d'un sujet multifactoriel, connu depuis des années, mais qui a pris une ampleur nouvelle²³. Parmi les causes racines se trouvent certainement des niveaux d'investissements insuffisants pour faire face à des pics de demandes, et une mauvaise anticipation de la hausse de la demande au niveau mondial. Le phénomène est amplifié par des comportements de stockage et l'inflation. Les prix jouent un rôle dans la répartition des volumes quand apparaît un niveau de pénurie dans une région. Les pénuries ont fait l'objet d'une Commission d'enquête parlementaire sénatoriale au premier semestre 2023.
- Les difficultés d'accès à certains produits de santé très innovants : il ne s'agit pas d'un sujet nouveau, mais une amplification réelle et préoccupante du phénomène où des médicaments et DM ne sont pas accessibles en France mais le sont dans des pays voisins.

4.2 L'approche de la disponibilité des produits par les délais de publication des prix

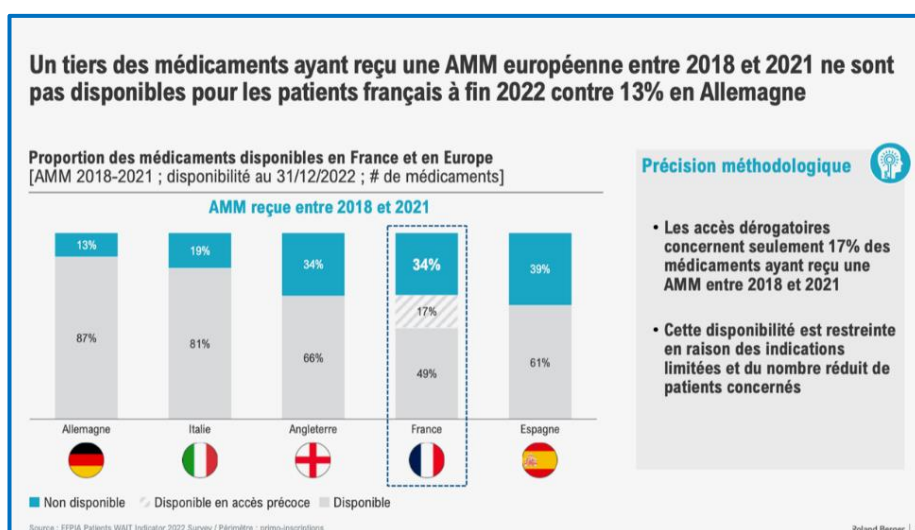
Il est très préoccupant de noter que ~34% des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2018 et 2021 ne sont toujours pas disponibles pour tous les patients français à fin 2022 contre 13 % en Allemagne, même

²² Voir par exemple https://www.young.senate.gov/imo/media/doc/pasteur_act_summary.pdf

²³ Voir par exemple rapport « mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels », Jacques Biot, 2019 ou « les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé » rapport CGE / IGAS – Dominique Giorgi, Thierry de Mazancourt et Robert Picard – décembre 2021.

si le mécanisme d'accès précoce (qui concerne 17 % de ces AMM et un faible pourcentage de patients) existe bien (cf. graphique 27).

Graphique 27 : disponibilité comparée des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2018 et 2021



Source : Leem - Roland Berger- 2023 – analyses sur bases de données publiques

Ces chiffres ont été diffusés par le LEEM à l'occasion de la sortie des premiers travaux de « l'Observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité en France ». La mission confirme ce chiffre du tiers des médicaments, qu'elle a contre-expertisé à partir du fichier des médicaments ayant reçu une AMM européenne auprès de l'EMA entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2021.

Analyse de la mission

La mission a vérifié, pour chaque médicament,

- s'il avait reçu un avis par la CT/HAS avant le 31 décembre 2022 ; et
- s'il avait été publié au JO (permettant ainsi son remboursement tel que négocié par le CEPS) avant le 31 décembre 2022.

Les résultats sont les suivants :

- 243 médicaments ont été autorisés par EMA entre 1/1/2018 et 31/12/2021
- parmi ces 243 médicaments, 189 médicaments ont reçu un accord de remboursement par la CT avant fin 2022 soit 78 %
- parmi ces 243 médicaments, 19 médicaments ont reçu un refus de remboursement par la CT avant fin 2022 soit 8 %
- Au total 208 médicaments parmi ces 243 médicaments ont reçu un avis de la CT avant fin 2022, soit 86 % (=208/243)
- Parmi ces 243 médicaments, 164 médicaments ont été publiés au JO avant fin 2022 soit 67 % (=164/243), ce qui confirme le chiffre du tiers des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2018 et 2021 et n'étant toujours pas disponibles avec un remboursement partiel ou total pour les patients français à fin 2022.

Concernant les 35 médicaments parmi les 243 (243 au total - 208 ayant reçu un avis de la CT) n'ayant pas reçu d'avis de la CT avant fin 2022 :

- 13 médicaments sont des autorisations EMA en 2021
- 22 médicaments sont des autorisations EMA entre 2018 et 2020.

Dans ces 35 médicaments, on peut citer par exemple :

- anti-cancéreux (glasdegib, melphalan)
- anti-psychotiques (brexpiprazole)
- anti-hypotension (angiotensin II)
- immunosuppresseurs contre le rejet de greffe (azathioprine)
- anti-cholestérol (inclisiran, acide bempedoic avec ezetimibe)
- anti-glaucome (netarsudil)

Concernant les 25 médicaments qui ont reçu un accord de remboursement de la CT avant fin 2022 mais qui n'ont pas été publiés au JO avant fin 2022 (189-164), ceci se décompose en 2 étapes qui se suivent :

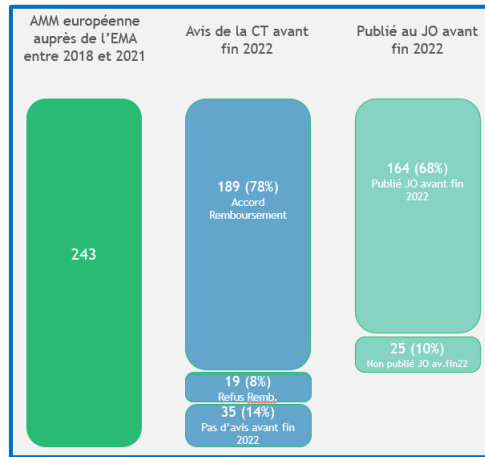
- la durée de la négociation tarifaire entre l'industriel et le CEPS qui se conclut si un accord est trouvé, à la date de la signature de l'accord tarifaire entre l'industriel et le CEPS ;

- puis, si un accord tarifaire a été signé, la durée de la publication au JO.

En termes de répartition temporelle :

- 18 médicaments sont des autorisations EMA en 2021, soit 7 % (=18/243)
- 7 médicaments sont des autorisations EMA entre 2018 et 2020, soit 3 % (=7/243).

Graphique 28 : analyse de la répartition des dossiers ayant reçu une AMM européenne

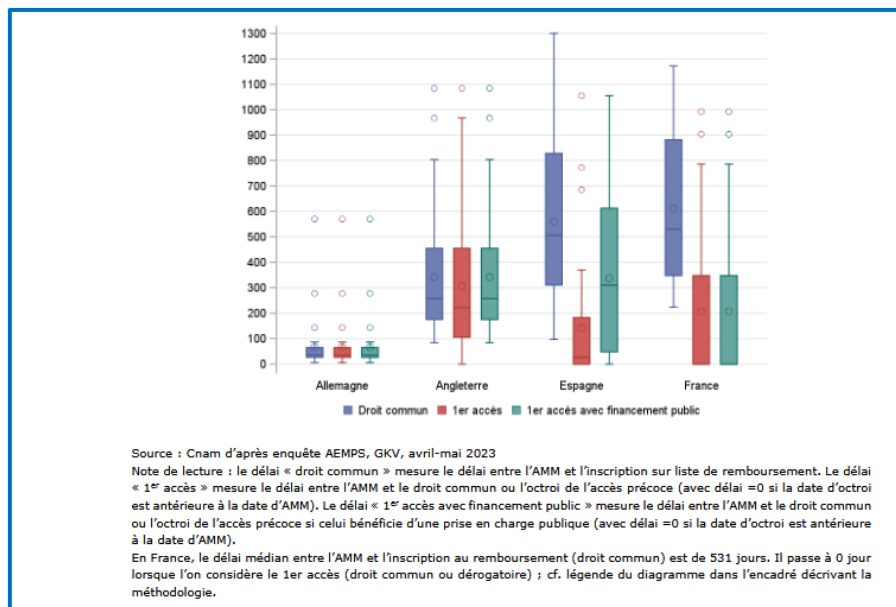


Source : Mission

4.3 L'approche de la disponibilité par les accès précoces

Les publications récentes de la CNAM insistent sur le fait que les analyses de délais doivent prendre en compte la procédure de l'accès précoce. Les résultats sont d'ailleurs alors rassurants comme le montre le graphe ci-dessous.

Graphique 29 : Délais de prise en charge (droit commun, avec/sans accès précoce, accès précoce et financement public)



Source : CNAM.

Ce raisonnement est doublement exact : d'une part, la France, grâce à l'accès précoce, peut mettre à la disposition des patients et des cliniciens des produits très innovants ; d'autre part, l'existence même de l'accès précoce ralentit les négociations entre le CEPS et les laboratoires en « débouclage » de l'accès précoce (précédemment des ATU).

Il ne faut toutefois pas oublier que l'accès précoce ne donne l'accès aux produits qu'à un très faible nombre de patients, ceux qui sont généralement pris en charge dans des centres hospitalo-universitaires (ou des CLCC). Donc un accès précoce, même très fluide, ne règle pas le sujet de l'accès pour tous les patients.

4.4 Le cas particulier de certains DM

Pour certains DM, la non disponibilité est lié au sujet à la question de création des actes associés au DM. Il s'agit là aussi d'un sujet ancien, qui touchent des DM jugés parfois par les prescripteurs comme les seules solutions thérapeutiques. L'utilisation d'actes « par assimilation » est une solution pragmatique mais très partielle, qui ne touche ni tous les patients, ni bien sûr tous les actes. La question des actes associés aux DM est une question complexe mais majeure qui demande une réelle mobilisation.

5. La question du financement des produits de santé, un défi urgent et majeur pour les prochaines années

Ce sujet clé, notamment pour les industriels, a fait l'objet de nombreux échanges au cours des auditions.

5.1. Mise en perspective

La France a une tradition de reste à charge du coût des produits pharmaceutiques faible pour les patients (cf. *supra*, notamment graphique 21), de l'ordre de 13 %, l'Assurance maladie prenant en charge ~80 % du coût et les complémentaires ~7 %.

Ce modèle de forte mutualisation des charges liées aux produits de santé, accompagné de baisses de prix élevées, est cependant mis en difficulté aujourd'hui face à la forte hausse des dépenses de produits de santé remboursés, tels que prescrits par les professionnels de santé. Ainsi, après une période d'évolution inférieure à l'ONDAM, les dépenses consacrées aux médicaments (de l'ordre de 4,7 % pour les médicaments et de 8,7 % pour les DM en 2021 et 4,1 % et 3,6 % en 2022), ont évolué en 2022 plus vite que l'ONDAM exécuté (à 2,6 %).

Pour réguler le coût pour l'Assurance maladie, une clause de sauvegarde (CS) en matière de médicaments a été introduite par la loi de financement de la sécurité sociale de 1999 pour les médicaments (et en 2019 pour les dispositifs médicaux). Elle est assise sur le chiffre d'affaires des médicaments net des remises produits, et se déclenche lorsque celui-ci dépasse un montant M (cf. présentation détaillée en annexe 7) défini chaque année en LFSS et qui représente le chiffre d'affaires net considéré comme compatible avec le respect de l'ONDAM.

Il s'agit du dernier levier de régulation pour maîtriser les dépenses d'assurance maladie lorsque les outils de régulation amont n'ont pas suffisamment produit leurs effets. Ainsi, les montants de cette clause ont été de 127 M€ en 2019 et nuls en 2020.

Mais l'année 2021 marque une rupture dans la tendance de croissance, avec un CA net de remises qui a atteint 25 150 M€, soit une hausse de près de +10 % sur l'année du fait d'un résultat 2020 très dégradé et de + 5 % par rapport à 2019, soit encore une croissance presque deux fois supérieure que sur la période précédente. Cette dynamique se confirme en 2022 (26 404 M€²⁴, soit + 5 %) et devrait se poursuivre en 2023 d'après les projections du Leem et les tendances disponibles sur les ventes et remboursements à mi-année.

L'écart de croissance entre le CA net de remises et le M n'a ainsi fait que croître depuis 2021 et cette tendance ne peut que se poursuivre au regard des trajectoires attendues à la fois des finances publiques et du CA du secteur (cf. graphique 30).

²⁴ Chiffres non définitifs

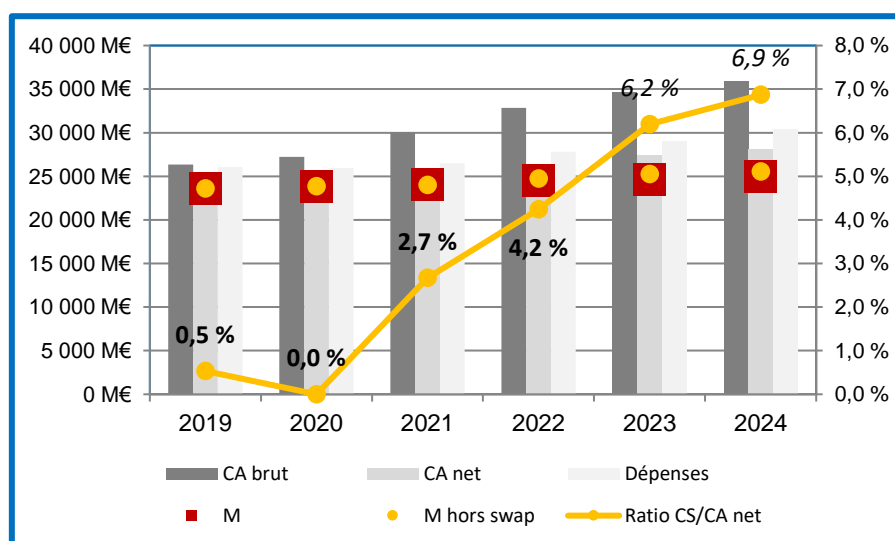
5.2. L'année 2022

Une des questions posées dans les auditions de la Mission a été celle de savoir à quelle base s'applique le taux de croissance annoncé dans le cadre du CSIS 2021²⁵ (augmentation de 2,4 % des dépenses de tous les produits de santé sur la période dont 2,1 % sur le médicament), sachant que la décision sur le taux a été prise dans un contexte macroéconomique – notamment d'inflation – sans rapport avec la situation de 2022 et 2023. Les données suivantes peuvent éclairer le débat :

- ◆ les dépenses de médicaments (hors GHS et hors stocks d'État) ont progressé de 5,0 % en 2022 (dont 7,5 % en ville et 19,5 % pour la liste en sus), soit une évolution de plus du double du taux défini dans la trajectoire CSIS de 2,15 % ;
- ◆ le montant M n'a pas évolué facialement selon la trajectoire annoncée (qui bien qu'étant une chronique de dépenses, sert de référence dans les débats) car son évolution a bien été de 2,1 % en 2022 mais de seulement 0,4 % en 2023. Cependant, cela s'explique par les décisions prises par le gouvernement sur ce qu'il est coutume d'appeler les *swaps* (opération d'échange de baisses de prix spécifiques à certains produits contre une clause de sauvegarde portée par tout le secteur), parce que les baisses de prix semblaient complexes à négocier au niveau initialement prévu. Avec réintégration des *swaps* (245 M€ de baisse de M en 2022 et 400 M€ supplémentaires en 2023 soit un écart cumulé de 645 M€), le M aurait évolué de 3,1 % en 2022 et de 2,0 % en 2023).

D'après les éléments recueillis par la Mission, ces éléments sur les *swaps* n'ont pas été négociés dans le cadre contractuel et pas du tout compris par les industriels.

Graphique 30 : Comparaison des taux d'évolution du CA brut, du CA net, des dépenses et du M (avec et sans swap)



Source : Mission.

En conséquence :

- la nature de la clause de sauvegarde a changé, avec des montants (de 671 M€ en 2021 payé en 2022 et de probablement 1,1 Md€ en 2022 payé en 2023) qui représentent désormais plusieurs pourcents du CA net des remises (cf. graphique 30) ;
- les montants de baisses de prix prévus pour 2023 sont inférieurs à la clause de sauvegarde (805 M€ en 2023 pour 1,1 Md€ de clause de sauvegarde²⁶), ce qui entrave fortement les négociations de baisses de prix et n'a de sens ni économique (le marché est mieux régulé par les prix en amont que par le CA en aval, le CA ne

²⁵ Annonces du plan « Innovation Santé 2030 » / CSIS 2021 par le Président de la République le 29 juin 2021

²⁶ Chiffres provisoires au moment de la rédaction du rapport

reflétant par ailleurs par la situation financière de l'entreprise) ni au titre de la régulation (la régulation prioritaire par les prix devenant inopérante).

L'année 2022 a également été l'occasion de poser la question de l'intégration des budgets de Santé Publique France dans les calculs qui servent à déterminer à la fois les prévisions de croissance et les mécanismes de régulation. Ce sujet mériterait d'être clarifié « à froid ».

6. Une situation de tension entre les acteurs, notamment sur les paramètres de la régulation et les évolutions nécessaires

La mission a constaté une situation où les coopérations entre acteurs sont dégradées, souvent bien sûr pour des raisons non intentionnelles. Plusieurs éléments peuvent être partagés à la fois pour expliquer la situation, confirmer son impact négatif, et réinventer des espaces de coopération.

- a. Les manifestations claires de très fortes tensions entre les professionnels et le MSP sont apparues par exemple à l'été 2022 à l'occasion du PLFSS. Depuis, il y a eu différents épisodes où les syndicats professionnels ont refusé de se rendre à des réunions au ministère chargé de la santé (MSP) pour manifester leur mécontentement.
- b. Les tensions entre les représentants des entreprises du secteur de la santé et le MSP vont au-delà des RV manqués sur le PLFSS 2023 et s'expliquent par des enjeux financiers majeurs largement abordés dans ce rapport. Mais elles concernent aussi la capacité du ministère à aborder aujourd'hui de façon globale de très nombreux sujets, avec des interlocuteurs très différents, pour différentes raisons :
 - Le nombre et la diversité des acteurs est très impressionnant (associations de patients, associations et syndicats de professionnels de santé, Ordres, établissements de santé, industriels, entreprises de service, collectivités locales, etc.), et presque tous souhaitent échanger avec le MSP qui est à la fois régulateur, financeur, normalisateur, organisateur des professions de santé, décideur des programmes de formation, ...
 - Les acteurs rencontrés par la mission souhaiteraient avoir plus de contacts avec le MSP, avec des interlocuteurs ou des groupes d'interlocuteurs plus à même de discuter globalement un sujet : intégration d'un produit de santé dans un parcours de soin, ciblage du produit, volumes et prix, impact du numérique, rôle des données, aspects industriels, aspects environnementaux, ... Mais le MSP n'est pas organisé pour une telle approche, et a du mal à dégager le temps pour gérer le très grand nombre de dossiers à traiter. Il est par ailleurs assez mal outillé en études, benchmarks internationaux et capacités propres d'analyse pour interagir avec des acteurs de mieux en mieux organisés pour défendre leurs dossiers.
 - En lien direct avec la diversité et la multiplicité des organisateurs, se pose la diversité et la multiplicité des Produits de santé, ce qui devrait peut-être conduire à mieux reconnaître *ex ante* la diversité des sujets et leurs spécificités, et dès lors ouvrir de nombreux espaces de discussion assez globaux qui intègrent la contrainte financière et donnent une vraie place à des approches médico-économiques. La mission a eu plusieurs occasions d'entendre des professionnels avec des situations particulières : *services à domicile, poches d'alimentation, médicaments pour des maladies ultra-rares, médicaments dérivés du sang, prothèses faites main, voire tissus* (qui ne sont pas des Produits de santé mais ont une tarification très proche). Mais ces espaces sont assez peu nombreux à date.
 - La situation n'est pas simplifiée par le numérique qui floute les frontières entre familles de produits, et fait apparaître de nouveaux acteurs et de nouveaux sujets (comme les données de santé, le cloud, ...) et des produits « mixtes » (médicaments dont la dispensation dépend d'un dispositif médical).
 - Rappelons qu'il existe évidemment également une très grande diversité de type d'entreprise, dont les enjeux et notamment le rapport au temps sont différents : grands groupes internationaux, PME

familiales, startups du numérique ou de la tech, entreprises de services en phases de consolidation détenues par des fonds de *private equity*, etc.

- c. Sur le sujet spécifique des produits de santé, existe une asymétrie d'information sur les coûts et surtout les prix des produits dans d'autres géographies qui est peu appréciée par les administrations françaises. A l'inverse, les entreprises considèrent que la France est championne en changements de règles (un PLFSS tous les ans avec des « nouveautés », ce qui existe dans peu de pays où les règles sont plus stables) et que le gouvernement y est en capacité d'imposer « ses » baisses de prix ; elles soulignent également l'asymétrie d'information concernant les chiffres de la régulation, notamment le tendancier²⁷. Ces asymétries, très différentes, créent des tensions réelles.
- d. Les pénuries – essentiellement de produits matures à faible prix unitaire – ont également accru les tensions, alors que les industriels ont été – bien contre leur gré – pris en situation de ne pas remplir leur « contrat » : servir les pharmacies et les Français. Les travaux, souvent très techniques, pour optimiser les stocks à production donnée, l'indispensable débat sur les prix et l'impact de l'inflation, les nouveaux efforts pour relocaliser ont notamment été des occasions de comprendre les causes racines et de préparer l'avenir dans le dialogue.
- e. Il semble à la mission, qu'il est possible de retrouver durablement un chemin de coopération avec tous les acteurs, et notamment les entreprises des produits de santé, ce qui passe au moins par les éléments suivants :
 - Retrouver des paramètres financiers dans les LFSS qui correspondent à la réalité de la croissance des prescriptions par les professionnels, laquelle doit être par ailleurs mieux régulée ;
 - Obtenir des entreprises (médicaments et DM) des engagements clairs sur des sujets comme le développement des essais cliniques dans les hôpitaux français, une augmentation de la sous-traitance industrielle et logistique en France, l'emploi et la formation en France, le soutien aux startups (directement et via des soutiens aux fonds d'investissement), la transformation environnementale et notamment CO2, ... au-delà des engagements déjà pris sur la lutte contre les pénuries ;
 - Créer des espaces de travail techniques sur les différentes familles de produits, qui tiennent compte de l'intégration des produits de santé dans les parcours ;
 - Créer des espaces de partage des éléments de l'évolution tout au long de l'année des consommations de produits de santé, avec des tableaux de bord cohérents et partagés, pour sortir du face à face annuel de l'été sur le PLFSS.

7. Focus sur quelques tendances majeures qui contraignent les exercices de construction d'une nouvelle régulation

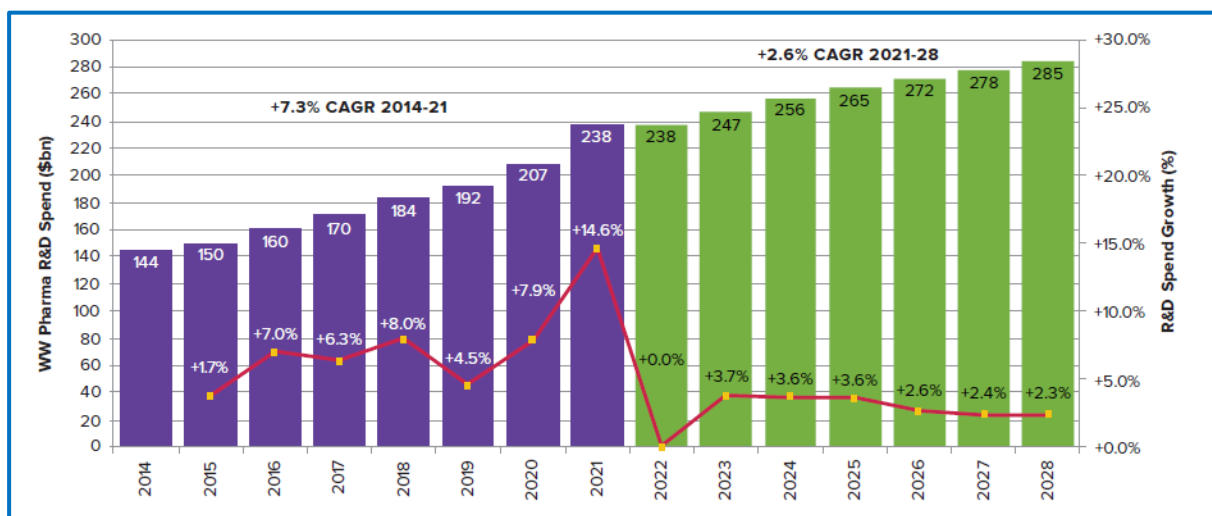
7.1 Focus sur les évolutions des investissements mondiaux en R&D pharmaceutique

Les investissements mondiaux consentis en recherche et développement (R&D) pharmaceutique ont connu une croissance significative dans les années qui ont précédé la pandémie et pendant la pandémie de Covid-19 (cf. graphique 31). Entre 2014 et 2021, le montant mondial d'investissement est passé de 144 milliards d'euros à 283 milliards d'euros, affichant ainsi un taux de croissance annuel moyen de 7,3 %. Pendant la période post-Covid uniquement, le taux de croissance de l'investissement a atteint +11,3 %, soulignant l'impact majeur de la pandémie sur les investissements du secteur pharmaceutique.

²⁷ Le tendancier de l'année n est un élément de détermination, en septembre de l'année n, de l'ONDAM et le M de l'année n+1. Or il existe très régulièrement de très gros écarts entre l'Etat et le LEEM sur le tendancier de l'année n, alors même que l'année est bien avancée

Clairement, les investissements R&D des 10 dernières années expliquent le dynamisme de l'innovation aujourd'hui, que l'on travaille globalement, ou sur la base d'analyse des *pipes* de produits comme le font les *horizon scannings*.

Graphique 31 : Les dépenses mondiales totales de R&D pharmaceutique de 2014 à 2028.



Source : Evaluate Pharma (Août 2022).

Cependant, le marché anticipe une période de normalisation des investissements pour la période 2021-2028, à un niveau très élevé, avec un taux de croissance annuel prévu de +2,6 %. Cette période est caractérisée par un retour à une croissance des investissements à un niveau de long terme, reflétant une stabilisation après la hausse exceptionnelle induite par la pandémie. Cette prévision de croissance des investissements en R&D pharmaceutique pour les années 2022 à 2028 traduit plusieurs facteurs clés :

- Certains acteurs de l'industrie pharmaceutique tirent parti des bénéfices de la recherche effectuée pendant la période de Covid-19 et les intègrent dans leurs processus de production. Les investissements consentis lors de la pandémie ont permis de développer de nouvelles thérapies, vaccins et traitements ; la priorité est un peu moins à l'investissement R&D ;
- L'inflation élevée en Europe et aux États-Unis s'est accompagnée d'une hausse des coûts de financement des investissements pharmaceutiques, conduisant à une optimisation des dépenses de R&D ;
- L'efficacité des essais cliniques s'améliorant grâce à la numérisation des processus, les coûts associés diminuent. Cette amélioration de l'efficacité contribue à une utilisation plus efficace des investissements en R&D pharmaceutique.

7.2. Focus sur la répartition des efforts de R&D

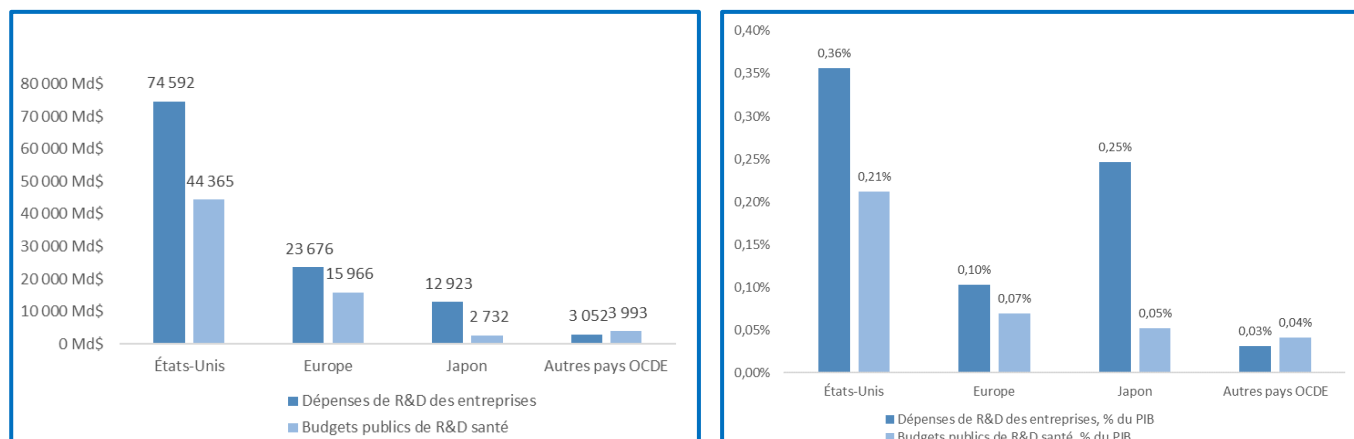
La plupart des dépenses de recherche et développement (R&D) de l'industrie pharmaceutique se concentrent dans les pays membres de l'OCDE, mais la part des pays non-membres est en augmentation. En 2019, la Chine a enregistré des dépenses de R&D de l'industrie pharmaceutique dépassant 14 milliards de dollars américains (0,06 % du PIB), ce qui représente plus que tout autre pays de l'OCDE, à l'exception des États-Unis²⁸.

²⁸ OCDE, 2021.

Graphique 32 : Dépense intérieure brute de R-D pharmaceutique des entreprises et budgets publics de R-D liée à la santé, 2018 (ou année la plus proche)

Dépenses en niveau

Dépenses en % du PIB

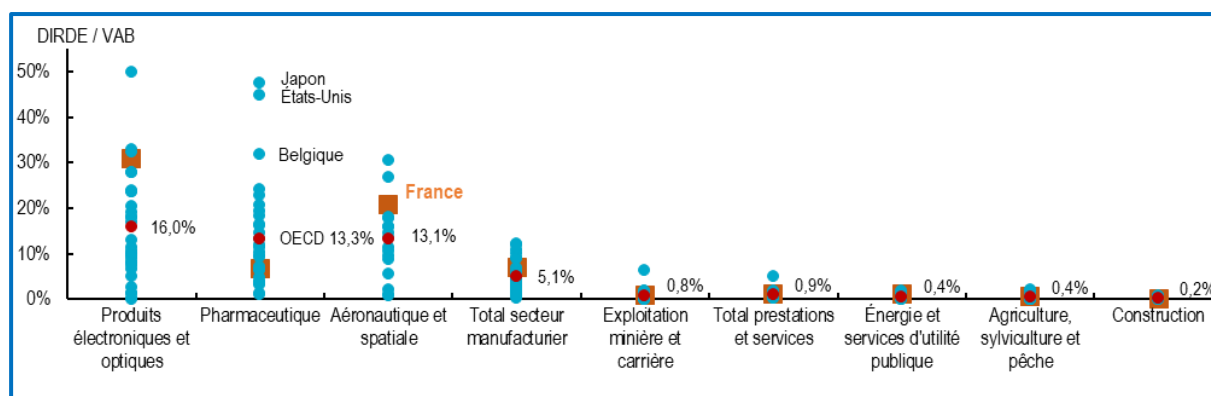


Source : OCDE.

Environ les deux tiers des dépenses de R&D effectuées dans les pays de l'OCDE sont concentrées aux États-Unis (cf. graphique 32), où l'industrie pharmaceutique a dépensé environ 75 milliards de dollars américains (0,36 % du PIB). Les budgets publics de R&D dans le domaine de la santé s'élevaient quant à eux à 44 milliards de dollars américains (0,21 % du PIB). La majeure partie des dépenses restantes a eu lieu en Europe et au Japon.

L'industrie pharmaceutique se distingue par une intensité élevée en matière de recherche et développement (R&D). En moyenne, ce secteur consacre plus de 13 % de sa valeur ajoutée brute à la R&D, ce qui représente une proportion inférieure à celle observée dans le secteur des produits électroniques et optiques, comparable à celle de l'industrie aéronautique et spatiale, mais considérablement supérieure à la moyenne de l'ensemble du secteur manufacturier (cf. graphique 33).

Graphique 33 : Intensité de R&D des entreprises en proportion de la valeur ajoutée brute



Source : OCDE.

Dans cet environnement, la France se distingue par un niveau d'investissement en R&D des entreprises pharmaceutiques relativement faible par rapport à celui des autres pays de l'OCDE. Ainsi, les derniers chiffres de 2018 montrent que 6,6 % de la valeur ajoutée brute de l'industrie pharmaceutique est utilisée pour de la R&D contre 44,8 % pour les États-Unis, 16,1 % pour la Suisse et 13,3 % pour la moyenne des pays de l'OCDE.

Il convient néanmoins de noter que cette différence d'investissement ne s'observe pas pour l'ensemble des secteurs puisque sur les 9 secteurs analysés par l'OCDE, 7 secteurs présentent un taux d'investissement en R&D supérieur à de la moyenne des pays de l'OCDE. Ainsi, pour le secteur de l'aéronautique, 20,8 % de la valeur ajoutée brute est investie en R&D en France contre 13,1 % pour l'ensemble des pays de l'OCDE.

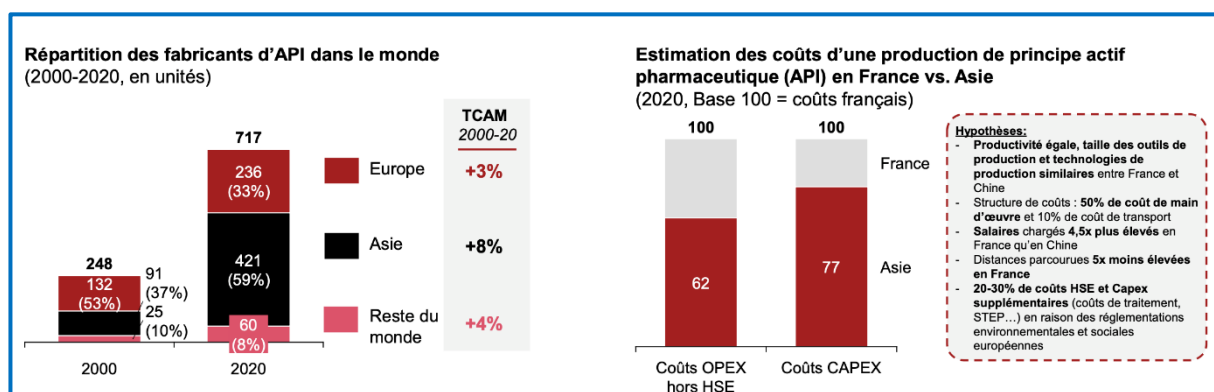
7.3. Focus sur la montée en puissance de l'Asie dans la production

Au cours des vingt dernières années, on assiste à une montée en puissance de l'Asie dans la production, qu'il s'agisse de molécules chimiques ou biologiques, et d'API comme de produits finis.

S'agissant des API, le graphique ci-après montre une croissance moyenne annuelle de 8 % du nombre de fabricants d'API en Asie entre 2000 et 2020, pour représenter en 2020 près de 60 % du total, là où le reste du monde n'a cru que de 3 à 4 %. Les principaux pays asiatiques fabriquant des API sont l'Inde et la Chine.

On peut expliquer cette croissance par des coûts de production plus faibles, notamment liés au moindre coût du travail et une moindre réglementation environnementale et sociale.

Graphique 34 : Répartition et coût des API en Asie et dans le monde



Source : Etude sur la vulnérabilité amont et aval des molécules critiques et leviers d'actions – rapport du SICOS – février 2023.

S'agissant des produits finis, 8 des top 10 fabricants de médicaments génériques en 2021 ont leur siège social en Asie, dont 6 en Inde (Sun Pharma, Cipla, Dr. Reddy, ...) et 2 au Japon (Nichi-Iko et Towa)²⁹.

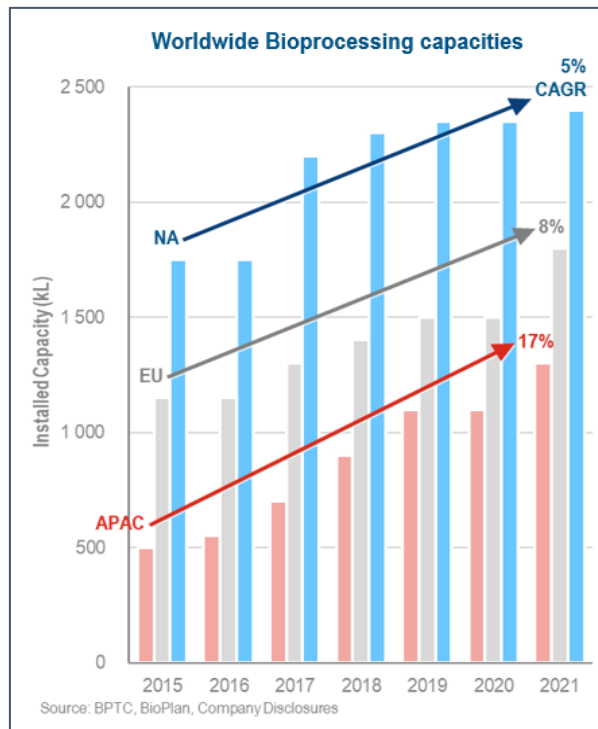
L'Asie est également très présente dans la fabrication de médicaments biologiques (princeps ou biosimilaires), avec notamment :

- La Corée du Sud, berceau de Samsung Biologics, créé en 2011, et qui représente désormais plus du tiers des capacités de façonnage de médicaments biologiques, avec 600kL (et une extension de 720kL prévue dans les 3 prochaines années (BioCampus II). Est également basé en Corée Celltrion, laboratoire en tête des ventes de médicaments biosimilaires, ainsi que Samsung BioEpiS (issu d'une joint venture entre Samsung et Biogen).
- La Chine, avec WuXi Biologics, qui prévoit de doubler sa capacité entre 2021 et 2026 pour atteindre plus de 500kL
- L'Inde, avec le fabricant de biosimilaires Biocon, qui promet notamment l'accès à une insuline bon marché.

Au total, comme illustré dans le graphique 35, les capacités de bioproduction ont cru en Asie de 17 % entre 2015 et 2021, là où l'Europe a cru de 8 % et l'Amérique du Nord de 5 %.

²⁹ Source Global Data : <https://www.globaldata.com/companies/top-companies-by-sector/healthcare/global-generic-companies-by-revenue/>

Graphique 35 : Capacités mondiales de biotraitement



Source : BPTC, BioPlan & Rapports investisseurs, re-traités par Dassault Systèmes.

Les analystes prévoient que cette tendance va se poursuivre, avec, parmi les 5 acteurs de tête dans le façonnage de médicaments biologiques, 3 acteurs asiatiques (Samsung Biologics en Corée du Sud, WuXi Biologics en Chine, et Fujifilm au Japon), qui sont ceux affichant la plus forte croissance de capacité prévisionnelle entre 2021 et 2026 (total prévisionnel pour les 3 acteurs en 2026 ~1900kL)³⁰.

7.4. Focus sur la rémunération des acteurs de la distribution du médicament

Le coût pour la Sécurité Sociale d'un médicament ou d'un dispositif médical remboursé comprend notamment son coût de découverte, de mise sur le marché, de fabrication et de distribution. Le coût de la distribution pour un produit en ville n'est pas du tout négligeable, puisque la distribution représente environ 20 % du coût total, et il semble donc très utile d'avoir quelques éléments plus précis pour comprendre comment est constituée cette dépense.

A cette fin, il est judicieux de bien prendre en compte les différents types de prix utilisés comme déjà exposé ci-dessus³¹ : pour assurer la distribution du médicament, le prix public toutes taxes comprises (PPTTC) affiché dans les officines comprend des marges réglementaires permettant de rémunérer les acteurs de la chaîne de distribution. Ces marges réglementaires s'additionnent et permettent de passer d'un Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) négocié conventionnellement entre le CEPS et les laboratoires au PPTTC (cf. graphique 36 et focus 2).

Chaque élément de la décomposition du prix correspond, en théorie, à la rémunération des acteurs d'une partie de la chaîne de distribution. Pour le médicament,

- le prix fabricant hors taxes est destiné essentiellement à financer la production du produit et la R&D ;

³⁰ JP Morgan Global Bio-CDMO report, 16 September 2022.

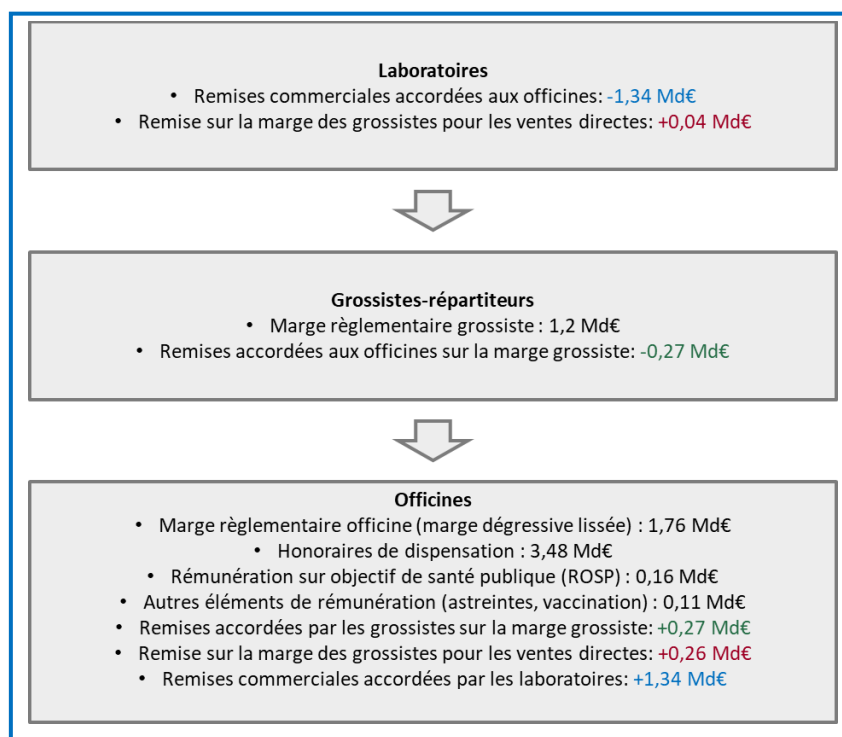
³¹ Section I paragraphe 2.1 focus 2

- Les marges grossistes et officines financent les pharmaciens et grossistes, et ce faisant, assurent le fonctionnement du maillage officinal et donnent aux grossistes-répartiteurs les moyens de respecter leurs obligations de service public.

Néanmoins, l'analyse globale de la rémunération des acteurs montre que si les marges réglementaires assurent théoriquement la rémunération des acteurs de la chaîne de distribution, l'existence de remises sur marges, qui correspondent essentiellement à un flux financier des industriels vers les pharmaciens et grossistes, changent le partage de la rémunération et vient diminuer la portée de ces marges.

En utilisant, les données transmises par la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSPR) ³² et les éléments issus du rapport annuel 2020 de la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale, la mission a pu estimer le montant de rémunération des acteurs de la distribution en analysant les marges réglementaires et les remises pour l'année 2019.

Graphique36 : éléments de rémunération et remises obtenues par les acteurs de la chaîne de distribution en 2019



Source : analyse de la Mission sur base des données CSPR et Comptes de la sécurité sociale.

D'après les chiffres collectés et analysés par la Mission, la rémunération des grossistes représenterait 0,9 Md€ en 2013. Elle serait composée de la marge réglementaire grossiste (1,2 Md€) à laquelle on déduit les remises accordées aux officines (0,3 Md€).

La rémunération des pharmaciens atteindrait 7,4 Md€ en 2019 et serait composée pour 5,2 Md€ (70 % du total de rémunération) par deux composantes réglementées : la marge dégressive lissée proportionnelle, par tranche, au prix fabricant hors taxes du médicament (45 %) et les honoraires de dispensation au volume (24 %). A ces rémunérations s'ajouteraient :

- les remises commerciales accordées par les laboratoires dans le cadre de la vente directe pour 1,3 Md€ (18 %) dont celles sur les médicaments génériques qui représenteraient la quasi-totalité car pouvant représenter jusqu'à 40 % des prix ;
- les remises accordées par les laboratoires dans le cadre de la vente directe pour 0,3 Md€ de remise sur la marge des grossistes (4 %) ;
- les remises accordées par les grossistes-répartiteurs sur leurs propres marges, pour 0,3 Md€ (4 %) ;

³² RAPPORT%20CCSS-Sept%202020%20-TOME1.pdf (securite-sociale.fr)

- la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) : 0,2 Md€ (2 %) ;
- les autres éléments de rémunération dont les astreintes et la vaccination : 0,1 Md€ (2 %).

En soustrayant de la rémunération des pharmaciens les rémunérations liées à des activités de santé publique (ROSP et autres éléments de rémunération), la rémunération du circuit de distribution officinal représenterait 7,1 Md€.

Au total, la rémunération du circuit de distribution des médicaments en ville pèse ~8,0 Md€ dans les dépenses de médicaments, soit près de 46 % de la dépense totale de médicaments de ville avec 0,9 Md€ pour la rémunération des grossistes-répartiteurs et 7,1 Md€ pour les officines.

Tableau 3 : éléments de rémunération des acteurs en 2019

| Grossistes-répartiteurs (en Md€) | |
|--|---------------|
| Marge réglementaire grossiste | 1,2 |
| Remises accordées aux officines sur la marge grossiste | -0,27 |
| Total | 0,93 |
| Officines (en Md€) | |
| Marge réglementaire officine | 1,76 |
| Honoraires de dispensation | 3,48 |
| Remises accordées par les grossistes sur la marge grossiste | 0,27 |
| Remise sur la marge des grossistes pour les ventes directes | 0,26 |
| Remises commerciales accordées par les laboratoires | 1,34 |
| Total | 7,11 |
| Dépenses sécurité sociale (ville – en Md€) | |
| Officines | 19,1 |
| Remises brutes | -1,4 |
| Total | 17,7 |
| <i>Poids de la distribution dans les dépenses de médicament de ville</i> | <i>45,4 %</i> |

Source : Mission.

Ces chiffres ont été reconstitués par la Mission et mériteraient un dialogue approfondi entre tous les acteurs du système.

La Mission n'a pas pu faire le même travail pour les DM, mais ce travail mériterait d'être mené évidemment. A noter que les règles économiques y sont moins définies de façon administrative. La présence d'une multiplicité d'acteurs - dont font notamment partie les prestataires de service et distributeurs de matériels (PSDM) - complexifie la répartition de la valeur. Pourtant, l'intégration des dispositifs médicaux dans des processus plus larges (télésurveillance notamment) impose que cette répartition de la valeur, sujet très complexe, soit davantage discutée, négociée et pilotée.

8. Focus sur les enjeux environnementaux des produits de santé

La mission a été l'occasion de se poser la question des leviers du domaine de la régulation des produits de santé qui pourraient être mis au service d'une baisse de l'impact environnemental. La question de la prise de conscience de l'importance de l'impact semble un point clé, mais, au-delà, plusieurs points semblent intéressants pour construire un plan cohérent.

Les réflexions de la mission ont été approfondies avec l'objectif de pouvoir être intégrées dans 2023 la feuille de route de la planification écologique du système de santé (PESS) dont les travaux ont été lancés en mai 2023 dans le cadre de la planification écologique impulsée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des secteurs Cette stratégie comprend sept champs d'action : bâtiment et maîtrise de l'énergie, achats durables, soins

écoresponsables, formation et recherche en transformation écologique, mobilités durables et impact environnemental du numérique. A noter qu'il n'y a pas apparemment de module spécifique sur les Produits de santé, mais la mission n'a pas eu l'occasion d'échanger plus précisément avec les équipes en charge.

Les éléments suivants, récoltés au cours de la mission, nous semblent de bonnes incitations à agir, alors même que la régulation ne prend pas en compte aujourd'hui l'impact environnemental, sauf à travers des règles générales comme celles relatives aux installations classées.

A noter que la mission relève toutefois un risque de difficultés liées à certaines recommandations ou guides de bonnes pratiques visant, non intentionnellement bien sûr, à faire prévaloir les enjeux écologiques sur l'intérêt des patients. Il apparaît nécessaire de rappeler que les mesures, essentielles, de protection de l'environnement ne doivent, sous aucun prétexte, avoir pour conséquence de détériorer la qualité et la sécurité des soins.

a. Les sources internationales

Selon le LEEM, les données les plus largement utilisées dans le secteur sont celles du journal « The Lancet » (2015) qui indique que l'industrie pharma émettrait 1 à 5 % des émissions de CO2 mondiales et de la revue « Journal of cleaner production » (2019) qui indique que l'industrie pharma émet l'équivalent d'un pays comme la Suisse.

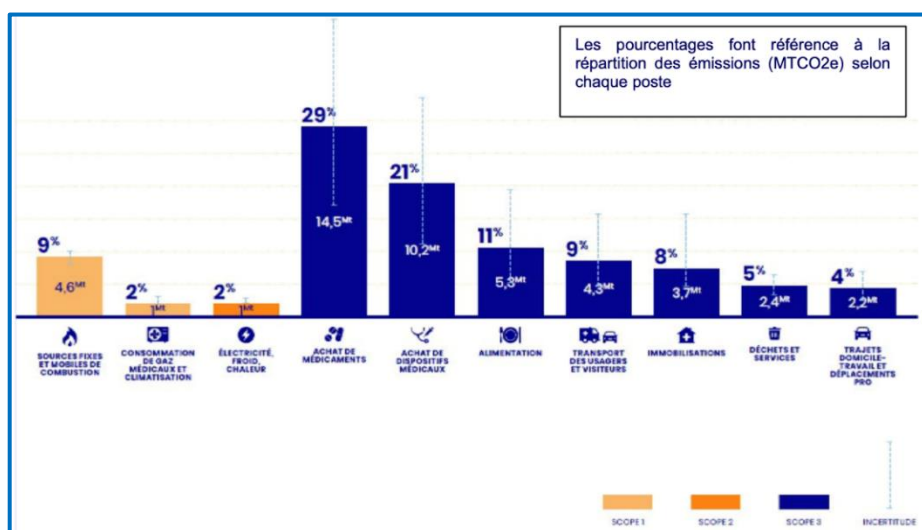
b. Les chiffres du Shift Project : l'industrie du médicament représenterait environ 4 % des émissions de CO2

Le Shift Project estime dans ses travaux que le secteur de la santé représente au total environ 8 % de l'empreinte carbone nationale avec 15,6 millions de tonnes équivalent CO2 (cf. Graphique 37). Parmi ces émissions :

- L'achat des médicaments et des dispositifs médicaux représenterait à lui seul 54 % des émissions, soit plus de 4 % de l'empreinte carbone nationale ;
- 85 % seraient des émissions indirectes, notamment liées à la chaîne de production et à la livraison des médicaments (notamment réfrigérée).

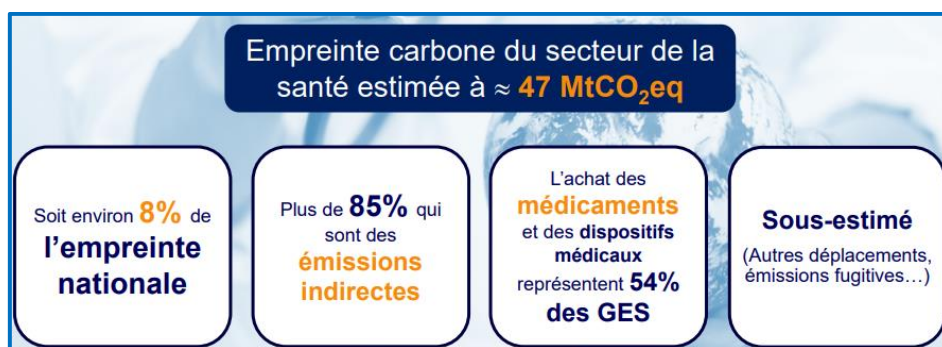
Ces éléments soulignent l'importance de prendre en compte l'ensemble du cycle de vie des produits de santé pour réduire leur impact sur le changement climatique, notamment l'impact CO2.

Graphique 36 : répartition des émissions de gaz à effet de serre du secteur de la santé (MtCO2e)



Source : The Shift Project.

Graphique 37 : estimation de l'empreinte carbone du secteur de la santé



Source : The shift project.

c. Pour les hôpitaux, l'AP-HP estime dans son bilan carbone que les produits de santé représentent ~ 60 % de de son empreinte carbone

Plus précisément, l'APHP indique que cinq postes constituent 85 % de son empreinte carbone :

- Pour environ 60 % de l'empreinte carbone des hôpitaux parisiens liée aux soins, englobant la production de médicaments, de dispositifs médicaux et d'équipements nécessaires aux interventions médicales ;
- A comparer à ~ 12 % l'énergie (incluant la production, l'acheminement et la consommation de toutes les formes d'énergie dans les installations hospitalières), ~ 6 %, la mobilité (y compris les déplacements domicile-travail du personnel et les transports liés aux soins), ~ 5 %, l'alimentation et ~ 2 % la gestion des déchets, qui sont également des facteurs importants à considérer pour réduire l'impact environnemental des hôpitaux.

d. La question de la distribution des Produits de santé

En médecine de ville, la question écologique reste encore trop impensée, notamment en ce qui concerne la chaîne de distribution du médicament.

Historiquement, la chaîne de livraison du médicament a été conçue pour garantir un accès rapide aux médicaments sans tenir compte des externalités négatives pour l'environnement des livraisons. Le modèle des officines s'est développé en minimisant les stocks de médicaments et en multipliant les livraisons rapides par des grossistes-répartiteurs, qui sont légalement tenus de livrer les officines dans un délai de vingt-quatre heures. Cette dynamique, à laquelle s'ajoute des circuits de vente directe, conduit à une multiplication des livraisons qui ne sont pas mutualisées entre officines ou entre grossistes-répartiteurs.

Ainsi, en 2022, sept grossistes-répartiteurs appartenant au Comité de Sécurité des Répartiteurs Pharmaceutiques (CSR) - qui représentent 97 % du chiffre d'affaires des grossistes - parcourent environ 200 millions de kilomètres par an pour livrer les officines³³. A ces déplacements s'ajoutent ceux des livraisons directes des laboratoires qui représentent environ 20 % des médicaments distribués (en valeur) en 2020 et qui sont effectués par des prestataires privés dont on ne connaît pas l'empreinte écologique des déplacements, mais cela représente sans doute au moins des dizaines de millions de kilomètres supplémentaires. Un consultant du secteur a fait le calcul en partant d'une hypothèse totale de 300 millions de km par an, ce qui conduit à un total de 4 tonnes de CO₂ par officine.

e. Du point de vue de résilience et de durabilité du système de santé, la question des produits de santé non utilisés reste encore trop peu travaillé

Un autre enjeu majeur de la décarbonation du secteur des produits de santé concerne le nombre de médicaments non utilisés (MNU). Malgré les efforts déployés, la part relative des médicaments non utilisés dans

³³ CSR. Comité de Sécurité des Répartiteurs Pharmaceutiques.

l'armoire à pharmacie de chaque Français atteint toujours 23 % en 2020, bien qu'elle ait diminué de 7 points depuis 2012³⁴.

La présence de MNU pose plusieurs problèmes, notamment en termes de gaspillage de ressources, de coûts financiers et d'impact environnemental. Les médicaments non utilisés représentent une quantité importante de déchets qui nécessitent une collecte et un traitement appropriés. En 2020, Cyclamed, l'organisme français en charge de la collecte des MNU, a réussi à collecter 13 200 tonnes de MNU, ce qui représente un taux de collecte de 50 %. Cependant, cet objectif est encore inférieur à l'objectif minimal de 70 % prévu par l'arrêté du 29 octobre 2021.

Il est donc essentiel de sensibiliser les patients à la gestion responsable des médicaments et d'améliorer l'efficacité des systèmes de collecte et de recyclage efficaces pour réduire le nombre de MNU. Evidemment, les industriels du médicament et des DM ont aussi un rôle majeur à jouer. Cela permettra de minimiser le gaspillage de ressources et de réduire l'impact environnemental du secteur des produits de santé.

f. La question de la réutilisation des dispositifs médicaux est doublée d'une question sur les réutilisations à des fins vétérinaires

Différents groupes de travail ont été mis en place sur les questions de réutilisation, souvent avec stérilisation. Des sujets complexes de responsabilité ont été identifiés sur les dispositifs médicaux (par exemple, le fauteuil roulants). Les enjeux écologiques doivent inciter à amplifier ces réutilisations dans des conditions sécurisées pour les patients, comme le pratiquent de nombreux pays. Un sujet identifié pendant la période COVID semble aussi mériter attention, pour faciliter les réutilisations : celui de la réutilisation par les vétérinaires de certains DM.

³⁴ www.cylamed.org

SECTION II – Douze convictions pour construire un *New Deal*

La mission a formalisé douze convictions qui doivent être prises en compte pour moderniser le système de régulation, et qui ont donc structuré les recommandations de la section III du rapport.

1. La conciliation des objectifs sanitaires, industriels, écologiques et financiers requiert un *New Deal* avec tous les acteurs pour les produits de santé

La mission estime que nous sommes arrivés à un point de non-retour, le système montrant des signes très nombreux d'essoufflement. Il est indispensable de réinventer des nouveaux équilibres, pour ne pas prendre le risque de devoir les repenser à l'occasion d'une crise évitable.

Pour ce faire, il convient évidemment de bâtir sur l'existant, par exemple en matière de maîtrise médicalisée ou de lutte contre l'antibiorésistance ou de prise en compte de la qualité de vie des patients ou encore de mobilisation du numérique, mais en allant beaucoup plus loin, et agissant vite.

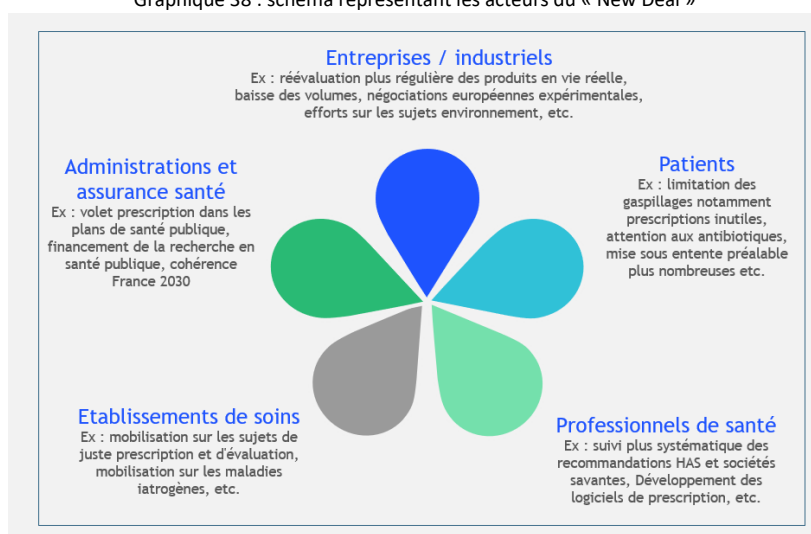
Pour ce faire, il faut aussi que tous les acteurs acceptent des « bougés », des changements, pour qu'on arrive, à nouveau, à garantir l'accès à tous les patients des produits de santé prescrits, dans des conditions financières qui respectent les comptes publics et garantissent les objectifs de résilience, d'environnement, de développement des écosystèmes d'innovation santé en France.

Ces mouvements pourraient constituer un *New Deal*, car le sujet du financement des produits de santé ne saurait se réduire à un face à face entre l'Etat et les industriels sur les sujets ONDAM.

Evidemment, les professionnels de santé et les patients sont largement concernés, et de nombreux pays nous montrent des chemins pour prescrire différemment.

Evidemment, les entreprises, industriels comme de services, doivent contribuer, et notamment mieux tenir compte des externalités comme l'environnement et la santé des écosystèmes d'innovation. Les établissements de santé et les organismes de recherche ont un rôle à jouer. Quant aux administrations, leurs engagements à travailler sur la lisibilité, la fluidité et la rapidité des procédures sont des éléments clés de mobilisation des entreprises.

Graphique 38 : schéma représentant les acteurs du « New Deal »



Source : Mission.

A noter que la mission a très peu travaillé des mesures impliquant une diminution du périmètre de produits de santé remboursés ou une augmentation du reste à charge des patients, parce qu'elle est attachée aux principes d'accès à la santé pour tous, et qu'elle estimait aussi que les patients, qui n'ont pas choisi d'être malades, subissent d'ores et déjà au quotidien le fardeau de pathologies graves, l'exclusion socio-professionnelle et l'appauvrissement qui vont si souvent avec. La question a cependant été évoquée souvent lors des auditions, et alors évoquée soit comme une ligne jaune à ne pas dépasser, soit comme une issue inévitable.

Notre système doit évoluer, en sensibilisant l'ensemble des acteurs et en obtenant des engagements de leur part, mais pas en dégradant la prise en charge des personnes dont la santé dépend en partie de notre capacité collective à garantir l'accès aux soins et en particulier aux produits de santé les plus innovants.

Constat : la mission estime que le chemin vers des nouveaux équilibres au profit des patients, du système de santé et de la compétitivité de la France passe par un *New Deal* entre les acteurs qui doivent prendre des engagements : pouvoirs publics, professionnels de santé, acteurs de la chaîne de distribution, de l'industrie des produits de santé et patients / usagers.

2. L'accès des patients à tous les produits - dont les produits innovants – doit être un objectif majeur de la régulation

Notre système de prise en charge a toujours tiré sa valeur de l'égalité d'accès aux soins qu'il permettait pour l'ensemble des patients. Notre mission s'est inscrite dans le constat que lentement mais sûrement, et souvent très discrètement, l'accès des patients à l'ensemble des innovations disponibles était remis en cause. Nous distinguons trois situations distinctes et toutes caractéristiques de cette érosion de l'accès.

- **Les pénuries et la disparition de médicaments matures**

Les différents travaux portant sur les pénuries l'ont prouvé, il ne s'agit pas d'un phénomène mono-factoriel. Qu'il s'agisse de la dépendance à l'égard de la production étrangère, de la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement avec une fragmentation de cette dernière, des contraintes réglementaires liées à l'importation, de la concentration de la production, des prix pratiqués dans tel ou tel pays, aucun des facteurs n'est responsable à lui seul du constat unanime : les pénuries sont de plus en plus fréquentes et, bien sûr, de plus en plus mal vécues par les patients et l'ensemble de la chaîne médicale.

Concernant les médicaments matures toujours, il n'y a pas que les pénuries qui sont problématiques. Certains produits dont la rentabilité n'est plus assurée pour des raisons multifactorielles. On peut citer notamment le fait que les prix réglementés en France ne permettent pas de répercuter l'inflation ou les coûts d'autres mesures réglementaires sur le prix du produit. Le poids d'une régulation non anticipable peut également devenir problématique. Cela amène inéluctablement à des situations d'arbitrages défavorables avec arrêt de commercialisation ou bien plus rarement de faillites d'entreprises.

Ces disparitions de lignes de produits, d'alternatives thérapeutiques, de références, sont souvent exercées discrètement et dans l'indifférence jusqu'au produit de trop.

- **Les enjeux sur les produits innovants**

Les produits dit « innovants » sont ceux qui arrivent sur le marché et revendiquent des prix importants eu égard à leur impact thérapeutique mais aussi à la nouveauté de leur mécanisme d'action et à la complexité de leur fabrication pour certains. Ces produits arrivent désormais en masse et forment un groupe hétérogène. Ils sont très présents en oncologie et dans les maladies rares. Les problématiques qui deviennent de plus en plus prégnantes pour eux sont de deux ordres :

- Les laboratoires concernés sont majoritairement des multinationales dont les analyses stratégiques pour venir sur un marché ont lieu très en amont de leurs évaluations par la Commission de la Transparence ou de la fixation de leur prix par le CEPS. Il n'est aujourd'hui plus rare que les laboratoires décident d'emblée de ne pas venir sur le marché français ou de temporiser cette arrivée, parfois pour plusieurs années qui sont autant de pertes de chances potentielles pour les patients français.
 - Les délais, les négociations de prix difficiles, les baisses de prix, la régulation imprédictibles par la clause de sauvegarde sont autant d'arguments pour les « Globaux » pour refuser à la France les investissements en infrastructure mais aussi dans les essais cliniques dédiés et les ressources humaines afférentes.
- **La multiplicité des nouveaux dispositifs médicaux et de l'écosystème qui les entourent**

Les dispositifs médicaux quant à eux sont de plus en plus nombreux car le champ même de leur définition a progressé et que l'essor inéluctable du numérique a démultiplié les produits dont le remboursement serait nécessaire pour permettre une meilleure organisation des soins, des gains d'efficacité dans le système, mais aussi un impact clinique majeur pour certains d'entre eux. Là aussi certains produits ne sont pas mis sur le marché faute de disposer d'un accès fléché ou compréhensible ou en raison de barrières réglementaires massives.

Constat : sans qu'une action spécifique en soit la cause, nous nous éloignons de ce modèle universel de prise en charge et de l'accès au marché de l'ensemble des produits pour les patients français.

3. Le respect des bonnes pratiques des sociétés savantes et de la HAS, les approches par parcours ou encore la prévention sont des leviers clés pour maîtriser les volumes et les coûts

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est une obligation pour les médecins depuis la loi du 4 mars 2004.

L'ensemble des professionnels de santé à l'Ordre doivent ainsi suivre un programme de développement professionnel continu (DPC) afin d'actualiser leurs connaissances (médicales, scientifiques, législatives et réglementaires) et d'améliorer leurs pratiques dans le respect des recommandations professionnelles. Une obligation essentielle compte tenu des évolutions rapides des savoirs, de l'arrivée d'innovations thérapeutiques, technologiques et réglementaires, et de la mise à jour régulière des recommandations de bonnes pratiques (RBP).

Par ailleurs, la HAS a pour mission de valider et de mettre à disposition des méthodes pour aider les professionnels à mettre en œuvre leur DPC et liste plusieurs modalités d'évaluation : audit clinique, bilan de compétences, la méthode du chemin clinique, celle du patient traceur, le recueil et l'analyse de données issues de pratiques professionnelles, les réunions de concertation pluridisciplinaire, les revues de pertinence, les groupes d'analyse de pratiques, le suivi d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins, les tests de concordance de scripts, la gestion des risques en équipes, les revues de mortalité et de morbidité, les simulations, etc.

La HAS élabore et actualise également les RBP qu'elle définit « comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données, « étant précisé que : « les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient »

³⁵

³⁵https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/reco436_actualisation_des_recos_synthese_et_organisation__mel.pdf

La HAS a récemment formalisé différentes pistes pour favoriser la mise en œuvre de ses recommandations³⁶.

Notons par ailleurs que si les professionnels de santé sont en effet soumis à une obligation de formation, l'accréditation des médecins et des équipes médicales, dont les objectifs visent à améliorer la qualité des pratiques professionnelles, réduire le nombre des événements indésirables associés aux soins (EIAS) et limiter leurs conséquences au bénéfice de la sécurité du patient, reste un programme volontaire.

Notamment encadrées par le code de déontologie et appréciées par le juge en cas de contentieux, les pratiques professionnelles suscitent de nombreux questionnements dans plusieurs aires thérapeutiques (oncologie, autisme, santé psychique, néphrologie, etc.), liés à des écarts entre les décisions médicales (prescription ou non prescription) et les recommandations scientifiques. Ces situations sont de nature à mettre en risque la sécurité des patients mais aussi notre système de santé qui, malgré l'existence d'outils d'aide à la pratique, peine à réguler les déviances dans un environnement où la liberté de prescription connaît trop peu de limites.

L'un des exemples récents de cette limite s'exprime dans la décision du 9 décembre 2021 du Collège de la HAS portant sur le droit d'alerte prévu à l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale³⁷ (2). Saisie par Renaloo sur le défaut d'accès aux traitements prophylactiques du Covid19 par anticorps monoclonaux en octobre 2021, la HAS relève que l'instruction a notamment permis de reconnaître que « si les questions posées par l'association Renaloo - accès effectif à ce traitement, voies de recours pour les personnes éligibles qui se verraient refuser le traitement - ne relèvent pas des missions de la HAS, elles constituent cependant une préoccupation majeure puisqu'elles conditionnent la mise en œuvre effective de ses décisions d'autorisation précoce au bénéfice des personnes relevant des indications du traitement » mais décide seulement « d'alerter le Ministère des Solidarités et de la Santé, afin qu'il exerce les pouvoirs administratifs qui sont les siens au titre de la régulation du domaine de la santé pour mettre les traitements à disposition des personnes concernées dans les lieux de soins appropriés y compris en ambulatoire ; il appartient aux autorités publiques de conduire, auprès des institutions compétentes et des établissements de soins, les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un accès effectif à la prophylaxie à la Covid 19 par les anticorps monoclonaux ; d'orienter l'association Renaloo vers le Défenseur des droits si elle estime ses demandes recevables et fondées concernant d'éventuelles discriminations systémiques ou refus de soins à titre individuel ou collectif »

En définitive, des milliers de patients éligibles aux traitements anti-covid n'en ont pas bénéficié, ont été hospitalisés, réanimés et en sont parfois décédés.

De nouvelles approches visant à consacrer l'opposabilité des recommandations de bonnes pratiques professionnelles gagneraient à être expertisées, à l'instar du NICE au Royaume-Uni qui documente l'utilisation de ses recommandations à travers des études réalisées, par exemple, par des sociétés savantes, des centres académiques ou des organisations professionnelles.

Cette stratégie permettrait notamment d'engager une réflexion scientifique et professionnelle sur la pertinence des soins et, le cas échéant, sur la maîtrise des volumes de prescriptions et des dépenses évitables.

De la même façon, la portée des approches par parcours ou encore l'application des actions prévention, intégrées aux recommandations de la HAS, pourrait être renforcée avec la mise en place d'outils de suivi de suivi, soutenus par un recueil de données issues des pratiques professionnelles et de l'expérience patients pour donner lieu, le cas échéant, à des actions correctives, en ville comme à l'hôpital.

Constat : en se privant d'outils de régulation et de leviers d'actions correctives permettant aux patients de faire valoir leur droit au respect des recommandations de bonnes pratiques, l'Etat, les agences sanitaires et l'Assurance Maladie consacrent une liberté de prescription à peu près illimitée

³⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/rapport_final_commission_impact_des_recommandations_-_preconisations_-_vf.pdf

³⁷ Décision n° 2021.0315/DC/SEU du 9 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant sur le droit d'alerte prévu à l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

liberté de prescription, alors que ces dernières sont parfois en contradiction avec l'*Evidence Based Medicine*. La HAS pourrait être dotée de compétences, d'une part, pour instruire les écarts entre les pratiques professionnelles et ses propres recommandations et d'autres part pour imposer des mesures correctives lorsque sont menacées la sécurité des patients et la qualité de soins.

4. Il existe des incertitudes importantes sur la trajectoire financière des prochaines années, notamment sur le coût de la dynamique de l'innovation

Nul ne peut évidemment prédire l'avenir et savoir si la dynamique actuelle de chiffre d'affaires remboursé en 2022/2023 va se poursuivre pendant des années. Il n'existe en effet pas de travaux type *horizon scanning* partagé qui permette d'anticiper la réalité d'une situation extrêmement complexe et les acteurs concernés ont tous des hypothèses différentes sur la dynamique des dépenses du futur sans qu'il soit possible de savoir qui se trompe ou qui a raison. Compte-tenu de ces incertitudes, les points suivants paraissent importants :

1. Les travaux de prospective en santé manquent en France, ainsi que ceux en économie de la santé. Tous les acteurs publics auraient intérêt à leur développement, et tout particulièrement la CNAM. Les crédits de France 2030 doivent permettre d'avoir des projets ambitieux dans ce domaine (voir ci-dessous).
2. La compréhension des apports de l'innovation permettant une maîtrise des coûts sont encore trop limités. La France pourrait utilement développer des travaux, par exemple dans le cadre de France 2030, sur la contribution de l'innovation à la soutenabilité financière du système (cf. point 4).
3. Il n'est pas possible de renoncer à un contrôle accru de cette trajectoire. La gestion du risque associé est trop importante et il est donc indispensable de se doter des outils permettant de contenir cette trajectoire potentiellement incompatible avec les besoins. La mission insiste sur l'absolue nécessité de n'abdiquer aucun des leviers de régulation et d'amplifier ceux qui peinent à s'imposer depuis des années faute de cela, un dérapage majeur et la crispation des acteurs est à prévoir. Il s'agit donc :
 - De freiner urgemment les volumes,
 - D'améliorer le bon usage et le respect des bonnes pratiques de prescription,
 - D'optimiser les leviers d'efficacité et en particulier sur les médicaments génériques et biosimilaires,
 - De continuer les baisses de prix négociées avec les industriels dans un cadre le plus lisible et pluriannuel,
 - De mobiliser l'ensemble des acteurs, patients, professionnels de santé et industriels en particulier.
4. Mais en parallèle, il faut de façon aussi volontariste :
 - Permettre l'arrivée jusqu'au patient des innovations, médicaments comme dispositifs médicaux, dès lors que les évaluations sont claires
 - Aligner tous les acteurs pour avoir les meilleurs parcours tels que définis par les sociétés savantes ou les autorités compétentes comme la HAS
 - Avoir des circuits administratifs rapides et fluides, avec une mobilisation des expertises médicales et scientifiques adaptée.

Constat : l'incertitude sur la dynamique des dépenses à venir impose une rigueur toute particulière sur la régulation, mais cette dernière doit s'appuyer sur des leviers combinés et déployés malgré les réticences de certains acteurs car la régulation ne peut uniquement s'appuyer sur le prix ou la clause de sauvegarde. Les travaux sur la qualité des prises en charge doivent être déployés de façon aussi volontariste que ceux sur la maîtrise des coûts.

5. L'innovation en général, et les données de santé en particulier, sont clés pour retrouver des marges financières, donc une maîtrise des coûts et des volumes

La représentation mentale de l'innovation en santé aujourd'hui est celle d'une tendance dont le coût collectif est très élevé. Sans minimiser évidemment le sujet des coûts des nouveaux traitements, il est possible de déterminer énormément de projets ou cas d'usage qui permettraient une baisse des coûts pour le système de santé grâce à l'innovation. Quelques exemples en mobilisant des technologies différentes :

- Eradication d'une pathologie : l'hépatite C pourrait, d'après les experts, être éradiquée avec un coût par patient de l'ordre de 18 000 € soit moins de 7 jours d'hospitalisation en MCO.
- Diminution des stocks de Produits de santé : les stocks de Produits de santé pour la pédiatrie sont très importants, car il y a besoin d'avoir des produits pour toutes les tailles d'enfants. Les impression 3D peuvent permettre des productions à la demande dès lors que les plans et les processus sont passés par les bonnes autorisations, dont certaines restent sans doute à inventer.
- Diminuer le coût des greffes : des algorithmes prédictifs pourront rapidement définir la compatibilité entre un greffon et un greffé, permettant la meilleure allocation possible de la ressource ultra-rare qu'est le greffon, et une diminution au global du coût de prise en charge des patients en attente de greffe.
- Diminuer le coût des chimiothérapies, voire diminuer les opérations liées pour les cancers : les nouvelles thérapies « radiothérapie flash », à un niveau très amont de recherche seulement³⁸ pourraient permettre de diminuer de façon majeur le nombre de séances et diminuer la chirurgie du cancer, au global conduisant à un coût global de prise en charge très inférieur aux coûts actuels.
- L'ensemble des innovations sur la découverte des médicaments, et notamment les approches par modélisation 3D qui permettent de prédire l'affinité entre un candidat médicament et un cible thérapeutique responsable d'une maladie, mais aussi les travaux pour digitaliser les essais cliniques, sont susceptibles de faire baisser les coûts de R&D et donc les coûts.
- Beaucoup de systèmes de surveillance basés sur l'IoT sont susceptibles de faire baisser les coûts : il serait déjà possible de remplacer certains déplacements prévus dans les services à domicile par des surveillance à distance comme le fait l'Allemagne.

Une initiative à destination des pays en voie de développement illustre également le potentiel de nouveaux outils digitaux : ³⁹ il s'agit d'une application pour smartphone basée sur l'intelligence artificielle capable de diagnostiquer la résistance des bactéries aux antibiotiques, créée à l'initiative de la Fondation Médecins Sans Frontières, avec l'équipe Statistique et Génome du Laboratoire de mathématiques et modélisation d'Evry (Université d'Evry, CNRS, ENSIIE, INRAE).

Le seul champ du ciblage des messages de santé publique ou d'information des professionnels de santé est un levier majeur de baisse des coûts.

- La santé publique aujourd'hui suppose des messages ciblés, basés sur des segmentations des populations. La période COVID a été un très bon « laboratoire » : selon les âges, les situations sociales, les professions, les convictions personnelles, ... chacun réagissait différemment aux messages de santé publique. Moyennant des investissements de départ sérieux pour connaître et bien segmenter les populations, il est possible de beaucoup optimiser les messages et leur impact.
- Les professionnels de santé ont besoin d'informations adaptées et ciblées. Les logiciels de prescription sont potentiellement des outils très puissants d'information voire de formation pour les professionnels de santé, avec une capacité à améliorer la qualité des soins et diminuer le stress des professionnels.⁴⁰

³⁸ Voir par exemple les annonces de l'Institut Curie, qui travaille avec Thalès : <https://curie.fr/actualite/innovation/radiotherapie-flash-linstitut-curie-et-thales-sassocient-pour-creer-une>

³⁹ <https://www.inrae.fr/actualites/application-mobile-intelligence-artificielle-aide-au-diagnostic-antibioresistance>

⁴⁰ Le site belge suivant a été mentionné au cours de la mission comme étant particulièrement bien conçu pour les généralistes : www.ebnet.be

Complémentaire, le champ spécifique de l'exploitation des données de santé est un champ majeur d'amélioration de la qualité et de la pertinence des soins, d'évaluation des produits de santé, et de connaissance des prescriptions.

Le champ de l'évaluation est particulièrement concerné : les procédures qui soutiennent l'accès au marché des produits de santé aujourd'hui s'appuient sur des données cliniques et médico-économiques. On assiste depuis plusieurs années à une montée en puissance de la captation de données en vie réelle, de modalités de suivi de l'effet réel des produits sur la santé, les organisations et les acteurs nouvelles et plus réactives mais parfois aussi plus incertaines. La mission a systématiquement perçu la donnée comme au cœur de la rénovation du dispositif : la compréhension de la donnée en vie réelle et l'accélération de leur recueil sont des facteurs clés de succès d'une bonne politique d'évaluation et de réévaluation des produits de santé.

Or nous avons des difficultés à recueillir des données, à les faire vivre, à accepter l'innovation en matière de données de vie réelle, à utiliser le potentiel immense des données dont nous disposons déjà. Les enjeux sont techniques (cf. infrastructures de données, interopérabilité, ...), méthodologiques, industriels (cf. effort pour faire émerger des acteurs européens du cloud), juridiques voire politiques. Mais il faut trouver un chemin !

Avec les sujets de données, de façon connexe, les sujets de recherche ont également été mis en évidence au cours de nos travaux : la recherche en santé publique et en économie de la santé doit être facilitée pour l'ensemble des acteurs.

Le programme France 2030 comprend nombre de thèmes qui peuvent permettre que la France progresse rapidement sur ce qu'on pourrait appeler l'innovation au service de la soutenabilité du système : essais cliniques, accès au marché, transfert de technologie, approches collectives (clusters, IHU, ...), maladies infectieuses et émergentes, numérique, bioproduction, etc. Voir aussi point 12 ci-dessous.

Constat : la mission rappelle que l'innovation peut aussi, dans de très nombreux domaines, favoriser la maîtrise de la dépense publique. Dans ce cadre, existe un enjeu particulier, celui des données de santé : qu'il s'agisse de données cliniques ou de données en vie réelle. Sans évolution de leur accessibilité et facilitation de leur génération, nous nous priverions d'outils précieux.

6. La question industrielle ne peut être oubliée après des années d'indifférence et une dégradation catastrophique de la situation

Comme c'est le cas malheureusement d'autres secteurs économiques, l'industrie pharmaceutique française a perdu beaucoup de terrain depuis vingt ans alors qu'elle en était le leader en 2008. Quatrième acteur européen derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie, la production industrielle française est principalement consacrée aux produits chimiques matures. Avec 4Md€ d'excédent commercial, le secteur reste toutefois l'un des premiers secteurs exportateurs.

Tableau 4 : Résultat du commerce extérieur des produits pharmaceutiques en montant et en rang dans les échanges français

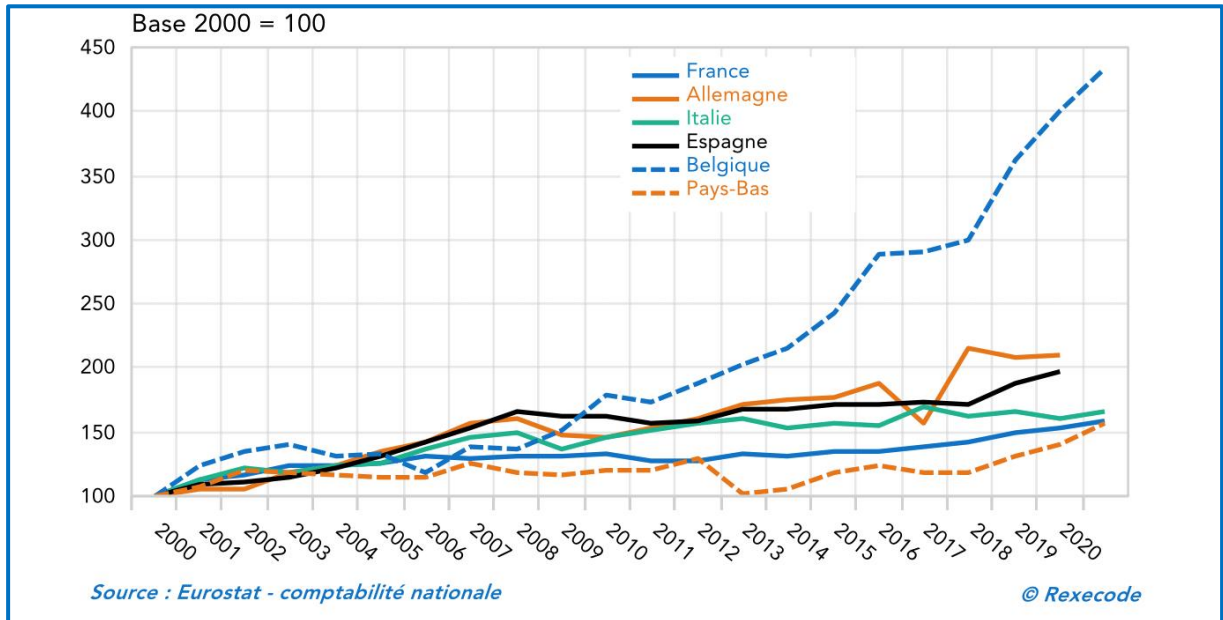
| | Montant annuel, en Md€ | | | | Rang (catégories) | | | |
|--------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 2022 | Moyenne 2020-2022 | Moyenne 2017-2019 | Moyenne 2013-2022 | 2022 | 2020-2022 | 2017-2019 | 2013-2022 |
| Exportations | 38 | 36 | 31 | 32 | 6 | 5 | 6 | 5 |
| Importations | 35 | 33 | 27 | 28 | 11 | 9 | 11 | 9 |
| Solde | 3 | 4 | 5 | 4 | 6 | 4 | 4 | 4 |

Source : Douanes.

La production en valeur de l'industrie pharmaceutique française, a connu la plus faible progression parmi les principaux pays européens depuis le début des années 2000. Elle a crû de +55 % entre 2000 et 2021 contre

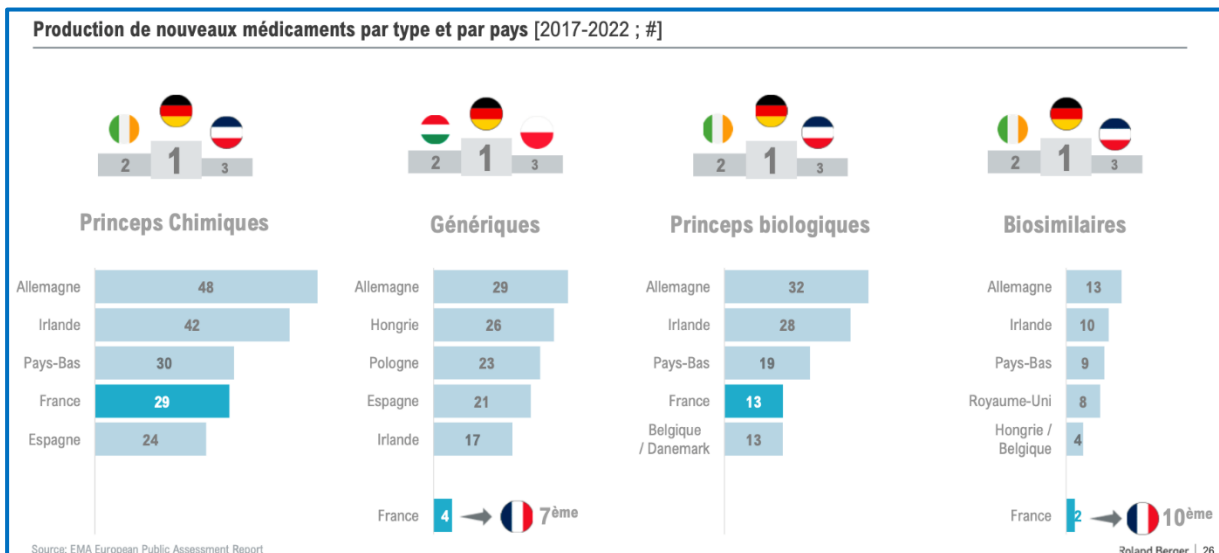
+110 % pour l'Allemagne, +65 % pour l'Italie et +100 % pour l'Espagne. Par conséquent la part de la France dans la production pharmaceutique européenne a reculé de près de 5 points en 20 ans (source : Rexecode 2023).

Graphique 39 : Evolution de la production de l'industrie pharmaceutique en prix courants



Résultat de cette évolution, entre 2016 et 2021, sur 488 médicaments autorisés en Europe, 112 sont produits en Allemagne, 87 en Irlande, 47 en Espagne et 42 en France et la production concerne toujours principalement les médicaments chimiques.

Graphique 40 : Production de nouveaux médicaments par type et par pays (2017-2022)



Cette situation déjà soulignée par exemple dans le CSIS 2021 et intégrée au plan France Relance, contribue aux fragilités et dépendances d'approvisionnement. Les causes sont multiples, et probablement assez différentes selon que l'on s'intéresse aux produits à processus chimique ou ceux à processus bioproduction.

En matière de production chimique, sans que la mission ait pu faire des analyses en propre, tous les industriels soulignant que les baisses de prix ont accéléré les délocalisations vers les pays à bas coûts de production, les écarts de coûts étant plus dus à des écarts d'exigences environnementales qu'à d'autres causes. Mais force est de constater que le sujet est très multifactoriel puisque l'Allemagne et l'Irlande sont devant nous pour les *princeps* chimiques (cf. graphique 40). D'autres pays ont été plus attentifs que la France à l'enjeu de la production industrielle des médicaments.

En matière de bioproduction, la situation est particulièrement préoccupante compte-tenu de la place que doivent occuper les bioproduits dans la pharmacopée dans les 10 prochaines années. Le plan France 2030 comprend des efforts certains, notamment sous l'angle de la R&D en ingénierie et de la formation des experts. Mais il y a probablement besoin d'une politique très volontariste pour attirer des projets en France qui semble manquer si l'on compare à la Belgique ou aux Pays-Bas.

Constat : au-delà des mesures prévues dans France Santé 2030 pour accompagner les investissements, il est clé de continuer à développer des mesures pour favoriser les investissements industriels notamment en bioproduction : accompagnement des entreprises y compris des petites innovantes, mobilisation de la recherche académique et hospitalière sur l'ingénierie, mobilisation des centres de formation sur les profils rares dont l'industrie a besoin, politique d'attractivité de grands projets internationaux mobiles.... Il est également indispensable que les processus de régulation des produits de santé soient lisibles et prévisibles, de manière à créer un climat de confiance pour encourager les entreprises à produire en France et en Europe, comme il est nécessaire de mieux reconnaître les investissements locaux sur les thérapies innovantes.

7. La question de la répartition de la valeur entre les acteurs est un sujet complexe mais également incontournable

Qu'il s'agisse de médicaments ou de dispositifs médicaux, l'aspect de la répartition de la valeur entre les différents acteurs de la chaîne est clé et la mission estime qu'elle doit être fortement questionnée au vu du besoin de retrouver des marges de manœuvres.

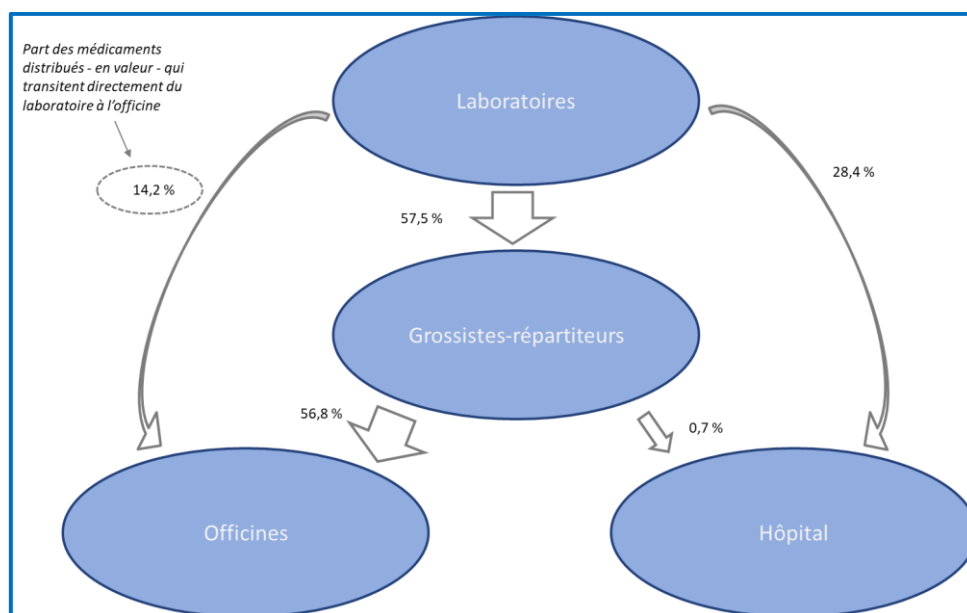
Pour le médicament, la première partie de la valeur est destinée au moins en partie à financer la production du produit mais aussi la recherche et le développement. C'est ensuite la chaîne de distribution qui prend le relais, or elle est composée de trois types d'acteurs qui la structurent : l'industrie pharmaceutique, les grossistes-répartiteurs et les dépositaires puis enfin les pharmaciens. L'activité de chaque acteur est strictement réglementée. En ville les rémunérations sont fortement liées aux volumes de vente dont une partie est rétrocédée entre les acteurs.

L'analyse globale de rémunération des acteurs montre que si les marges réglementaires assurent théoriquement la rémunération de leur activité, les remises sur marges changent le partage de la rémunération et viennent diminuer la portée de ces marges.

Le canal de distribution des médicaments se partage entre (cf. graphique 4) :

- les grossistes-répartiteurs pour 57,5 % du marché en valeur dont :
 - 80,0 % de livraisons pour les officines ;
 - 20,0 % de livraisons pour l'hôpital ;
- les centrales d'achats hospitaliers pour 28,4 % ;
- les livraisons directes des laboratoires aux officines pour 14,2 %.

Graphique 41 : répartition des canaux de distribution des médicaments en valeur en 2021



Source : LEEM.

Au total, en 2021, la rémunération du circuit de distribution des médicaments en ville pèse 8,3 Md€ dans les dépenses de médicaments, soit près de 46 % de la dépense totale de médicaments de ville avec 1,2 Md€ pour la rémunération des grossistes-répartiteurs et 7,1 Md€ pour les officines.

Du côté des dispositifs médicaux, la question est différente, tout comme les problématiques liées, mais l'impact de la distribution, moins règlementée en matière de marge, est également majeur. La présence d'une multiplicité d'acteurs, dont font notamment partie les prestataires de service et distributeurs de matériels (PSDM), complexifie la répartition de la valeur. Pourtant l'intégration des dispositifs médicaux dans des processus plus larges (télésurveillance notamment) impose que cette répartition de la valeur, sujet très complexe, soit davantage discutée et pilotée.

Constat : il est devenu indispensable aujourd'hui de questionner l'ensemble de la chaîne de valeur des médicaments et des dispositifs médicaux (y compris distribution), la tenue des dépenses de santé.

8. Toute nouvelle réglementation doit intégrer le défi environnemental

Jamais l'enjeu environnemental n'a été aussi présent au cœur des politiques publiques et la nécessité de l'intégrer aux enjeux de santé est désormais admise. Certains précurseurs ont d'ores et déjà réalisé ou annoncé des travaux d'envergure pour minimiser l'impact environnemental des médicaments ou des dispositifs médicaux qu'ils produisent. Cet engagement, incontournable à notre époque, a semblé à la mission devoir être fermement et rapidement pris en compte.

Plusieurs possibilités – qui peuvent se combiner - existent :

- Intégrer cet impact environnemental mais surtout sa prise en compte dans les procédures d'accès au marché et l'ensemble des réglementations, y compris le prix,
- Récompenser les acteurs qui transforment leur activité, voire dès que possible la labellisent pour répondre aux standards écologiques les plus exigeants,
- Mettre en place des systèmes bonus/malus,
- Aider à l'investissement dans des procédés ou des nouveaux designs propres.

Constat : la mission estime qu'il n'est plus possible de retarder la prise en compte des enjeux environnementaux dans la tarification des produits de santé, ce qui n'exclut pas d'autres modes d'action.

9. Les textes et procédures de la réglementation atteignent un niveau de complexité difficile à gérer pour les acteurs, et ne facilitent pas toujours la cohérence des politiques publiques

Différents sujets méritent d'être soulignés :

- Nos procédures d'accès au marché semblent mériter un « rafraîchissement » pour les adapter au monde d'aujourd'hui : depuis des années, pour traiter des situations particulières dans le cadre commun, ont été construits de nombreux textes législatifs et réglementaires, aboutissant à un système d'une très grande complexité.

Une partie des difficultés actuelles vient de la multiplication des situations, surtout lorsque l'on replace les produits de santé dans la chaîne de prise en charge médicale : produits dérivés du sang, antibiotiques, produits d'immunothérapie, thérapies géniques pour des maladies ultra-rares : il y a de très nombreuses catégories de médicaments, avec notamment des approches médico-économiques très différentes. La situation est encore plus évidente pour les DM et l'ensemble des produits de santé tarifés par le CEPS ou, de fait, les acheteurs hospitaliers : équipements lourds, prothèses, logiciels, produits ophtalmiques, voire tissus d'origine humaine, ... la diversité est énorme et surtout l'intégration dans la chaîne de prise en charge moins encore. Par ailleurs, certaines frontières se floutent : certains médicaments ont des dispensations activées par des dispositifs médicaux. De façon plus générale, le numérique va s'introduire dans presque tous les parcours de prévention et de soin.

Il est donc devenu critique de simplifier ou moderniser, pour optimiser certains processus mais aussi et surtout pour envisager des situations diverses qui n'existaient pas au moment de la mise la conception initiale par une remise à plat, « à froid ». La mission a recensé de très nombreux enjeux sur l'évaluation clinique et médico-économique, la fixation des prix, la vie conventionnelle. Le sujet des délais et de la lisibilité et de la prévisibilité des politiques publiques est également très prégnant dans les échanges.

- Cette complexité n'est pas sans lien avec les délais administratifs, qui sont très importants, la complexité étant aussi évidemment une contrainte pour l'administration. Une reprise plus systématique des différentes familles de produits, avec une recherche de la bonne intégration dans la prise en charge, idéalement en lien avec les recommandations type HAS et les approches de tarification (à l'hôpital dans un premier temps, puis globalement dans le système de soins), permettraient de trouver des équilibres et des engagements des acteurs qu'il est difficile de trouver aujourd'hui. Cela devrait aussi in fine simplifier les procédures et accélérer le traitement des dossiers, les bases ayant été clarifiées.

La situation de l'évaluation des actes professionnels et de l'arrivée des produits de santé par ce biais sur le marché est un exemple criant de l'absence de prise en compte de certaines innovations et de délais jugés insupportables.

- Une attention toute particulière devrait être portée aux PME et aux startups dans un univers où ces derniers peinent à passer à l'échelle dans notre pays alors qu'ils sont tous des acteurs essentiels de l'offre et parfois porteurs d'innovations importantes. Plus de 50 % des entreprises du secteur ont moins de 50 salariés et le cadre de la régulation en place les fragilise qu'elles soient positionnées sur les produits matures ou innovants. Ce discernement des acteurs est essentiel pour éclairer les politiques publiques. Ce sont ces entreprises qui sont les premières victimes de l'imprévisibilité et de la complexité déjà évoquées.

L'imprévisibilité est également un enjeu majeur pour les investisseurs, notamment les fonds qui investissent dans des entreprises très innovantes, y compris les fonds *DeepTech*, qui valorisent ainsi des découvertes de

la recherche académique en particulier. Alors que les politiques publiques et les crédits publics cherchent à rendre la France compétitive, avec par exemple les programmes PEPR, les nouveaux IHU, les clusters, le financement des entrepôts de données, les tiers lieux d'expérimentation, la mobilisation accrue de BPI sur la santé, etc., la cohérence des approches et des procédures est évidemment importante.

Constat : la mission estime qu'il faut lancer de réels travaux de simplification et modernisation des procédures et rénover un ensemble de processus anciens ou devenus trop complexes avec le temps et probablement plus assez différenciés pour tenir compte de la diversité des Produits de Santé.

10. Sans efforts majeurs sur la santé publique et l'économie de la santé, le système aura du mal à inventer les nouvelles réglementations

En termes de recherche clinique, la France est le troisième pays européen, mais peine à se maintenir avec une forte concurrence de pays plus efficaces notamment sur les délais et le recrutement des patients : en 2022, la France a été le premier pays européen en termes de nombre de demandes d'autorisation déposées sur le portail européen pour la gestion des autorisations et des avis éthiques relatifs aux essais cliniques de médicaments (plateforme CTIS) ; en décembre 2022, la France est concernée par l'évaluation en vue de leur autorisation de 142 projets d'essais cliniques, devant l'Espagne (132) et l'Allemagne (116). En France, 78 projets ont déjà obtenu une autorisation (contre respectivement 77 pour l'Espagne et 74 pour l'Allemagne). Le positionnement de la France s'est maintenu dans le temps et est unique en Europe, soutenue par une politique volontariste engagée par le Gouvernement depuis 2019, notamment à travers la mesure 3 du plan Innovation santé 2030 (source Agence du numérique en santé).

En revanche, en termes de santé publique, il serait opportun de donner encore plus de lisibilité et de force à celle-ci, alors qu'elle convoque, dans une approche interdisciplinaire, de nombreux champs de connaissances : santé, épidémiologie, sociologie, économie de la santé, numérique, droit, modélisation, anthropologie...

Plusieurs champs, outre les produits de santé, seraient à développer, et l'on peut citer :

- Les études qui faciliteraient un rééquilibrage de notre système de soin vers la prévention (la France consacre 12% de son produit intérieur brut pour les dépenses de santé, dont 95 % pour la thérapeutique et seulement 5% pour la prévention, surtout individuelle) ;
- Le système de santé basé sur la "valeur" reste embryonnaire en France et le peu de co-auteurs français sur les publications relatives à la "*Value-Based Health Care*" en atteste⁴¹, alors même que cette approche est considérée comme clé pour dessiner des réformes des systèmes de santé, notamment dans le volet tarification ;
- La sociologie et la santé, pour comprendre "pourquoi les gens font ce qu'ils font" et en déduire des inflexions dans les politiques publiques. A titre d'exemple, le suivi des recommandations de prescriptions, mais aussi les sujets d'observance, de fonctionnement de comités tels que les CPP, la compréhension des dynamiques de coopération professionnelle, etc. ;
- Un enjeu autour de la mobilisation des hospitaliers sur l'évaluation en vie réelle des produits de santé. De plus, les études actuelles semblent peu utilisées, alors qu'elles pourraient beaucoup aider par exemple les centrales et équipes achats des établissements de soins, voire le CEPS ;
- Il y a peu d'études sur les impacts organisationnels des produits de santé pour le système de soins publiés en France, par exemple la tarification au parcours. La mission d'appui en cours IGAS / IGF sur la réforme de la tarification hospitalière ⁴² sera certainement l'occasion de mettre à jour ce qui est disponible ;
- Peu d'études également sur les moyens d'appliquer les méthodes de régulation d'autres secteurs à la santé (par exemple l'assurance ou les télécoms), pour des produits ou pour des activités (en lien avec la financiarisation du secteur) ;

⁴¹ Roussel et al. 2022 ; Minvielle et al. 2022

⁴² Mission IGAS IGF d'appui à la DGOS sur la réforme de la tarification hospitalière – en cours au moment de la rédaction du rapport

- Enfin une certaine difficulté à estimer la place de la France dans la recherche en économie de la santé dans le concert européen et international.

Constat : la mission estime qu'il faut développer et donner de la lisibilité à la recherche en santé publique en France, en intégrant un volet sur la prévention, les produits de santé et l'économie de la santé. Des crédits de France 2030 pourraient être réservés à cette fin.

11. L'organisation et les moyens de l'État doivent être renforcés pour mieux gérer l'ensemble du dispositif

La mission a rencontré une grande majorité des acteurs du système et a été frappée par la gestion très « en silo » des problématiques autour de la gestion des produits de santé. Cette situation se double d'une méconnaissance et méfiance réciproque réelle et préoccupante. Cette façon de travailler n'est plus adaptée aux nouveaux enjeux, la multiplicité des situations limites et des innovations, la quantité de procédures règlementaires, l'impact de la régulation sont autant de sujets qui ne peuvent pas être traités de façon parallèle sans concertation. Les besoins sont immenses en pilotage, en nouvelles compétences, en nouveaux outils et en nouveaux systèmes d'information pour fluidifier et faciliter les coopérations au sein de l'état.

Aussi, la situation apparait depuis longtemps, mais encore davantage aujourd'hui, comme peu satisfaisante : la multiplicité des acteurs publics avec des statuts différents (directions d'administration centrale et agences, État et Sécurité Sociale, autorités indépendantes, etc.) rend le processus d'alignement et de décision extrêmement complexe pour l'ensemble des parties concernées.

Le constat général est celui d'une organisation qui ne facilite pas le travail des administrations entre elles pour assurer leur mission tout en respectant une cohérence globale des initiatives. Du côté des associations de patients et des industriels, cette organisation ne permet pas la lisibilité de l'action publique et sa prévisibilité. Elle est en outre pour tous un facteur de frustration ne permettant pas un dialogue fructueux notamment autour des données et des analyses.

Constat : la mission a identifié qu'une grande multiplicité d'acteurs travaillaient sur les mêmes problématiques sans parfois se concerter, imposant de très nombreux arbitrages à haut niveau.

12. Travailler de façon plus coopérative (public, privé, patients, industriel, professionnels de santé, établissements de soins, Europe, ...) est incontournable

La culture de la coopération entre les acteurs d'horizon très variés n'est pas encore une réalité dans notre système mais sans cette coopération, au vu de la multiplicité des situations, des intégrations complexes dans la prise en charge, du poids de la régulation, le besoin d'espaces de travail pour co-construire les solutions à court terme est criant. Impliquer réellement les acteurs privés et les représentants des patients dans les processus décisionnaires en les concertant en amont de façon transparente, sincère et anticipée ou en les intégrant dans les instances pour ce qui concerne les patients est inévitable pour obtenir l'acceptabilité d'un ensemble de mesures difficiles.

Ce processus qui relève d'un management du changement de part et d'autre doit être impulsé prioritairement car l'ambition des objectifs : accès au soin maximisé et tenue des comptes sociaux sous-entend que cette coopération est fonctionnelle. Si les acteurs ne sont pas impliqués, les mesures ne seront pas plus acceptées et la mission est née de cette incompréhension. L'écoute et le partage des enjeux de chacun sont également un préalable à cette construction.

A cet égard le Plan Innovation Santé 2030 de 2021, fixait sept objectifs en dédiant 7 milliards d'euros de crédits PIA ou BPI. Ce plan repose sur la collaboration de l'ensemble des acteurs de l'écosystème autour des sujets suivants :

- le soutien transverse à la recherche,
- le soutien à la maturation de technologies et aux essais cliniques,
- la structuration de quatre programmes : bioproduction, santé digitale, maladies infectieuses et émergentes, et dispositifs médicaux du futur
- le soutien à l'investissement industriel
- l'émergence et la croissance des startups et plus généralement d'écosystèmes favorables à l'innovation,
- des mesures d'accès au marché et de mise en cohérence des politiques de régulation des prix des médicaments et dispositifs médicaux pour soutenir les innovations et la production
- des questions d'organisation avec la création de l'Agence Innovation Santé (AIS) , plusieurs fois citée dans ce rapport.

Constat : Il est évidemment clé que le programme France 2030 Santé soit cohérent avec les objectifs décrits dans ce rapport, à savoir permettre une modernisation du système de santé, du système de recherche (notamment dans la dimension collecte de données et évaluation des prises en charge), qui facilite l'évolution vers un système qui garantisse l'accès des produits de santé à tous les patients, dans des conditions qui prennent en compte les contraintes des industriels, la résilience industrielle, la durabilité écologique et la soutenabilité de la dépense publique. Beaucoup d'actions prévues par France 2030 devraient y contribuer. L'annexe 10 rassemble d'ailleurs quelques éléments sur le point d'avancement de France 2030 Santé.

Forte de ces constats et de ses convictions pour bâtir le "New Deal des Produits de santé », la Mission a détaillé, en section III, une soixantaine de mesures permettant à d'agir rapidement sur les paramètres d'une équation qui nécessite d'être ajustée d'urgence. Pour un grand nombre de ces mesures, l'échange et la construction concertée avec les acteurs concernés est la méthode recommandée. Certaines passeront par un simple jeu conventionnel, d'autres feront appel au cadre législatif. Par ailleurs, pour que les travaux soient efficaces pour notre pays, chacun des acteurs devrait avoir à cœur d'aider à reconstruire la confiance entre les acteurs : la complexité et la technicité des sujets exigent une coopération, notamment public/privé.

Pour autant, et sans négliger la coopération et la concertation, nous sommes collectivement convaincus de la nécessaire transformation du système et pensons que ces actions doivent donc être menée dans un horizon de temps rapide, en démarrant dès 2023.

Enfin, s'il n'est pas questionné recommander un « tout ou rien » : nous pensons que c'est la complémentarité dans le temps et dans l'application qui donneront à ces mesures leur cohérence et créeront leur impact.

SECTION III - RECOMMANDATIONS

La mission a finalement rédigé de nombreuses propositions, parce qu'il semble nécessaire d'entamer une transformation, basée sur plus de responsabilité individuelle et collective, et sur une forme de sobriété guidée par la qualité.

Les mesures sont de portée et de nature très différentes. La mission a raisonné en « grappes de propositions », en essayant chaque fois que possible de trouver les différentes mesures qui, cumulées, peuvent permettre de faire « pivoter » le système vers plus de pertinence, plus de qualité, et moins de coûts pour les comptes publics, plus d'attractivité pour les industriels et les startups (donc les fonds d'investissement, avec l'obsession de permettre le bon accès des patients aux produits, prescrits par des professionnels de santé, dont ils ont besoin, y compris les plus innovants).

Nous sommes convaincus qu'il y a une voie qui suppose une large mobilisation, et beaucoup de changements de comportement. Ce que nous avons appelé un *New Deal*.

Si cette voie ne fonctionnait pas, il faudrait probablement rompre avec certains principes, soit d'égalité, soit de liberté. Par exemple, aller vers des systèmes à l'Allemande avec des budgets de prescription pour les médecins, un encadrement renforcé de l'usage des produits de santé ou des remboursements. Clairement, la mission est convaincue qu'un autre chemin est possible.

Le *New Deal* suppose que les industriels trouvent leur place dans une nouvelle dynamique, plus exigeante sur certaines dimensions comme la réévaluation régulière des produits, beaucoup plus ambitieuse sur la maîtrise des volumes pour éviter des dépenses inutiles, mais avec des processus de travail plus fluides, plus rapides, qui laissent un espace de dialogue pour des travaux techniques au plus près des besoins des patients et des médecins. Un *New Deal* qui suppose que la puissance publique prenne en compte les enjeux financiers des entreprises de toute taille, laquelle devrait prendre, d'après la mission, de nouveaux engagements dans le cadre d'une réévaluation des enveloppes financières pour 2023 et 2024 : les enveloppes ont été, à date, calculées sur des hypothèses de croissance des prescriptions qui s'avèrent inexactes, la dynamique de l'innovation étant très forte.

A. Pour recalibrer les paramètres financiers dans le cadre d'un *New Deal*

Mesure A.1 - Détermination de M

La mission a travaillé en priorité sur le sujet médicament, puisque la question de la fixation de M et du niveau de la clause de sauvegarde (CS) semblait très prioritaire. De nombreuses réunions d'échange ont eu lieu avec l'Etat. Il ressort des échanges les points suivants que la mission souhaite partager.

La CS a été conçue comme une sécurité financière pour éviter des dérapages de l'ONDAM. Sa construction, sa répartition, ses lourdeurs administratives correspondent au fait que son montant a été prévu pour être limité. Les équations économiques, plus précisément l'écart entre la somme des remboursements de Produits de santé prescrits et la part de l'ONDAM prévue pour les Produits de santé est loin de tout ce qui a été imaginé. Au total, la CS apparaît plus comme une sanction financière collective que comme un système de régulation. Les sommes envisagées pour 2023 et 2024 dans les maquettes, supérieures à 1 Md€, imposent de revoir le système. Outre son niveau, la difficulté à prévoir et arrêter le montant de la CS, au global et par entreprise, nécessite de revoir son cadre.

Le niveau des CS a été amplifié par le choix de limiter l'accélération des baisses de prix, lesquelles ont des limites notamment en période d'inflation. La mission considère que, sauf situation particulière, il semble plus équitable

et économiquement efficace de privilégier les négociations individuelles par laboratoires que de réguler par la CS.

L'ampleur de l'écart entre la dynamique de remboursement de Produits de santé et l'ONDAM rend complexe le chemin pour revenir à une régulation qui ramène la CS à sa finalité de départ. Comme exposé très largement dans ce rapport, la mission est convaincue qu'il faut mobiliser tous les leviers de baisses de volume – y compris la prévention – et d'amélioration des parcours. Mais, en complément, baisses de prix et sécurité de la CS sont nécessaires. Aussi il est important de se fixer un objectif de décroissance rapide de la CS pour retrouver un niveau de l'ordre de grandeur des montants historiques (soit moins de 500 M€) et d'accepter de négocier des baisses de prix plus importantes. Toutefois, cet objectif ne pourra être engagé et tenu que si des actions ambitieuses de maîtrise des volumes et de structure de prescription (maîtrise médicalisée) sont engagées concomitamment et portées par tous les acteurs de la chaîne.

Différentes adaptations pourraient être mises en place et négociées avec les industriels et leurs représentants :

- a. Orientation des marges supplémentaires données au système vers les entreprises qui subissent le plus fortement l'inflation, et/ou qui ont des coûts de production qui ne permet pas la rémunération du capital et des investissements.
- b. Orientation des marges vers des efforts en matière d'environnement (cf. la proposition de crédits *green* D.2).
- c. Évolution de l'ensemble des calculs de la CS vers des approches en dépenses « remboursées », afin d'avoir un système beaucoup plus rapide et moins lourd pour tous les acteurs, permettant d'améliorer le suivi et la prévisibilité (le périmètre et les modalités de suivi des différents segments notamment pour les médicaments inclus dans les GHS doivent être expertisés). Un groupe de travail *ad hoc* devrait être mis en place pour expertiser les sujets à la fois techniques et juridiques. Une instruction particulière devrait être programmée très rapidement sur la façon de déterminer les montants remboursés dans les GHS, dans tous les établissements de santé, publics comme privés.
- d. Accroissement du taux de récupération par l'État des montants remboursés au-delà de M, sans atteindre le 100 % existant actuellement pour les DM (sur les dépenses liste en sus).

A noter que la mission n'est pas favorable à intégrer les dépenses de Santé Publique France dans les bases de calcul de la Clause de Sauvegarde, notamment pour deux raisons :

- Les montants varient beaucoup d'une année à l'autre créant une instabilité de plus dans le système ;
- Les prix sont négociés de façon très spécifique et peu d'industriels bénéficient des marchés de SPF.

Mesure A.2 - Engagement des industriels

Avec près de 100 000 emplois, un chiffre d'affaires (non régulé) de plus de 63Md€, et un engagement complet sur les enjeux sanitaires, médicaux, recherche, technologiques, et industriels, le secteur des entreprises de la santé est un secteur économique stratégique et attractif dont la croissance et le développement sont des leviers essentiels pour la France.

Le tissu de ces entreprises est composé d'acteurs locaux et internationaux, de grands groupes et de PME (50 % des entreprises ont moins de 50 salariés), d'acteurs de l'innovation (entreprises internationales et Biotechs), ou de produits matures, d'activités industrielles (près de 300 sites en région) ou de recherche (troisième secteur investissant en R&D). Le secteur représente encore un atout industriel majeur, bien qu'en déclin, avec une place mondiale relative supérieure au poids de son économie et 4Md€ d'excédent commercial.

La France compte bien sûr des entreprises leaders au niveau international, dans le médicament et le dispositif médical. Sanofi fait partie du classement des dix plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales, dans un classement par chiffre d'affaires en 2022⁴³.

Ses entreprises proposent plus de 1500 types d'emplois dont une grande partie de métiers d'avenir dans les tous ses domaines d'expertise de la recherche à la fabrication, et du développement clinique à la commercialisation, avec une présence fortement régionalisée.

Sa croissance assure donc potentiellement des effets de leviers majeurs pour les enjeux de politiques publiques, sanitaires, économiques, recherches, sociales ou écologiques. Plutôt que de contreparties il faut donc envisager sa croissance en termes d'engagements réciproques bénéficiant à l'ensemble du tissu socio-économique.

Si le Parlement et le gouvernement permettaient de recalculer les paramètres financiers pour limiter la clause de sauvegarde après des baisses de prix cohérentes avec la trajectoire historique et les potentiels de développement des génériques et biosimilaires, il semble que les industriels pourraient s'engager sur différents points, choisis parce que :

- Etre actionnables par un DG local en évitant au maximum les approbations du « global »
- Permettre une mise en œuvre rapide c'est-à-dire 2024 ou 2025
- Etre multicritères (ie industriels, recherche, développement, emplois, green, social...)
- A la portée de toutes les entreprises (grands groupes et PME, locales ou internationales)

Un « menu » d'engagement pourrait être construit, qui comporte :

1. **Approvisionnement**, engagement en termes de qualité et de sécurité d'approvisionnement avec une attention particulière à l'égard de la récente liste des 450 molécules.
2. **Industriel**, progression des investissements industriels en France et efforts pour augmenter le recours à la prestation de façonniers / CDMO français en traitements matures et innovants (« large and small molecules »).
3. **Recherche et investissement** sur les projets public-privés, comme par exemple des soutiens aux nouveaux Bioclusters et IHU, les fonds TIBI, ou encore et les plans spécifiques de recherche (cancer, maladies rares, autisme, antibiorésistance...).
4. **Développement clinique**, soutien pour mener en France des essais cliniques de phases 1 à 4, avec une attention particulière pour les phases précoces.
5. **Bon usage**, engagement sur des projets de bon-usages et prévention en lien le cas échéant avec la CNAM pour la définition des priorités et des indicateurs et leur suivi.
6. **Emploi/formation**, création d'emplois, avec une attention particulière aux emplois qualifiés et en région, soutien aux programmes de formation aux nouvelles technologies, thérapies innovantes et parcours de soin et développement des contrats apprentissage
7. **Social**, reconnaissance des actions de soutien à l'emploi et l'intégration des jeunes – y compris l'apprentissage - de façon directe ou par l'intermédiaire du tissu associatif déjà très développé.
8. **Décarbonation**, actions en faveur de la décarbonation du secteur et plus largement en soutien de l'ensemble de la chaîne du soin (dont distribution).

Un comité de pilotage (par exemple Etat/ CNAM/ Leem / SNITEM) serait chargé du suivi des recommandations, en lien avec la politique de conventionnelle.

B. Pour agir sur les volumes, la qualité et la pertinence des prescriptions et des choix thérapeutiques

Les médicaments et les dispositifs médicaux sont des produits essentiels à notre santé et à son amélioration. La décision de les prescrire ou de ne pas les prescrire n'est pas un acte neutre. Elle doit être pesée, rationnelle,

⁴³ Voir par exemple : <https://www.usinenouvelle.com/article/le-top-10-des-plus-grands-laboratoires-pharma-dans-le-monde.N2043202>

encadrée et accompagnée pour éviter les pertes de chance et tendre vers une sobriété raisonnée afin que chaque euro dépensé corresponde « en effet » à un besoin de santé.

Si la crise sanitaire a profondément accru l'intérêt de la population générale pour les produits de santé (conditions de mise sur le marché, évaluation, prix, modalités d'accès, régulation), les professionnels de santé et les patients restent attachés à certains réflexes de prescription et de consommation dont une partie conduisent à des usages non appropriés, des surdosages, des accidents iatrogènes et des stockages domestiques. Les conséquences de ces habitudes peuvent être dévastatrices pour la santé publique et l'efficacité de notre système de soins : accidents graves et antibiorésistance, sans compter l'écotoxicité liée à la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement.

Depuis 1996⁴⁴, le concept de maîtrise médicalisée des dépenses de santé traverse nos politiques de santé et l'action de l'Assurance Maladie obligatoire qui l'a progressivement intégré dans ses programmes de « gestion du risque ». Présentée comme l'un des principaux garants du respect de l'objectif national de dépenses de l'assurance maladie, la maîtrise médicalisée a pour objectif de réduire les dépenses de santé inutiles, redondantes, voire délétères, sans porter atteinte à la qualité des soins nécessaires. Cette forme de régulation des dépenses ne contrevient pas au principe de liberté dont jouissent les médecins dans leurs actes et prescriptions, les médecins étant déjà tenus d'observer « la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins »⁴⁵.

Elle se concrétise, essentiellement, par des mesures incitatives visant à améliorer les prescriptions⁴⁶.

Des programmes de maîtrise médicalisée sont ainsi mis en œuvre en ville et à l'hôpital. Ils s'appuient notamment sur l'accompagnement (par les délégués de l'assurance maladie, les échanges confraternels) et des incitations financières (rémunération sur objectifs de santé publique pour les médecins et pharmaciens, intéressement aux économies sur les biosimilaires...) plus que sur des mécanismes contraignants (accord préalable), là où des pays voisins comme l'Allemagne et le Royaume-Uni utilisent des budgets de prescription⁴⁷. Des volets de sensibilisation des patients ou d'éducation thérapeutique ont été développés pour certains produits de santé. Les résultats doivent cependant être amplifiés et il est apparu nécessaire de développer le recours des professionnels de santé aux référentiels existants comme l'a rappelé la Cour des comptes en 2023⁴⁸.

En moyenne, un médecin prescrit environ 730 000 € par an, dont ~30 % de médicaments.

Malgré les différents dispositifs mis en place depuis une trentaine d'années, notre mission, comme bien d'autres organisations avant elles, fait un douloureux constat dont les conséquences doivent conduire à réinterroger l'adaptation des leviers existants et à compléter les approches.

Mesure B.1– Intégrer les sujets de prescription dans les grands programmes du Ministère chargé de la santé, notamment dans les plans de santé publique existants (ex : cancer) et à venir (ex : cœur, prévention)

Il existe actuellement en France des dizaines de plans de santé publique, par pathologie (plan cancer, plan Alzheimer, plan pour le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus, programme national de lutte contre le

⁴⁴ Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins

⁴⁵ Article L162-2-1 du code de la sécurité sociale

⁴⁶ <https://www.ccomptes.fr/system/files/2023-05/20230524-Ralfss-2023-8-maitrise-medicalisee-depenses-sante.pdf>

⁴⁷ En Allemagne, un accord entre la KBV (Fédération des médecins conventionnés) et la GKV (assurance maladie) fixe un cadre national décliné au niveau des Länder entre les caisses (Krankenkassen) et l'association des médecins conventionnés (Kassenärztlicher Vereinigung) : chaque année, un montant de prescriptions de médicaments et des repères par groupe de médecins sont déterminés. Les valeurs moyennes sont établies pour les différents spécialistes et réparties entre les cabinets médicaux, en tenant compte des références par cas et du nombre de patients traités. Si, dans le cadre d'un audit de performance, il est constaté que le volume indicatif est dépassé de plus de 25 %, le médecin doit rembourser les dépenses supplémentaires, sauf s'il peut prouver l'existence de circonstances particulières.

⁴⁸ *La maîtrise médicalisée des dépenses de santé : une régulation inaboutie*, Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, mai 2023.

VIH/SIDA et les IST, ...), dont la coordination est menée par la Direction générale de la Santé, des délégations ministérielles *ad hoc* ou des agences.

Ces plans ont le mérite d'aborder une aire thérapeutique donnée en prenant en compte les déterminants sociaux de santé ou des spécificités locales pour couvrir l'ensemble des champs de la prévention, du diagnostic et du traitement, et ce en concertation avec un large nombre de parties prenantes.

La mission a lu plusieurs de ces plans, actualisés récemment, et auditionné certains de leurs coordonnateurs. Force est de constater qu'il n'y a pas toujours de volet concernant la bonne prescription dans ces plans. Or, et c'est lié à d'autres points abordés dans la mission, le bon usage des produits de santé consiste en leur juste prescription, c'est-à-dire le bon traitement pour le bon patient au bon moment.

Ainsi par exemple :

- La stratégie décennale pour le cancer (2021-2030) comporte 234 mesures mais très peu de mesures sur les prescriptions (seulement une sur la conciliation médicamenteuse très générale tout comme celle sur les bonnes pratiques de stratégies thérapeutiques) et l'INCA comme Unicancer reconnaissent le besoin d'avoir et diffuser des recommandations de bon usage des médicaments.
- La feuille de route santé mentale et psychiatrie⁴⁹ actualisée depuis 2018 comporte 38 actions mais rien sur des objectifs et actions pour réduire les sur-prescriptions de psychotropes/benzodiazépines notamment chez les personnes âgées, alors qu'il y aurait valeur à mettre en cohérence des actions menées par ailleurs dont beaucoup méritent d'être amplifiées (ROSP des médecins, pharmaciens, campagne de l'assurance maladie en EHPAD...).
- L'efficacité du plan greffe peine à mettre en œuvre les mesures recommandées dont les premiers bénéficiaires sont les patients et le système de soin.
- Le dernier rapport sur l'obésité montre l'importance et l'urgence des sujets de prise en charge et d'organisation des soins, et souligne notamment que la question de l'accès à des traitements innovants est un sujet non résolu en France, pourtant clé pour les patients et le système de soins⁵⁰.

Recommandations

- Revoir l'ensemble des plans de santé publique existants (ou à venir, par exemple dans le domaine cardiovasculaire) pour ajouter, sous 12 mois, un volet concernant la bonne prescription dans chacun de ces plans.

Mesure B.2 - Tirer parti des expérimentations Article 51 pour rapidement promouvoir des organisations innovantes contribuant notamment à améliorer le parcours des patients, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé

On a coutume d'appeler « Article 51 » le cadre construit dans la LFSS 2019 pour des expérimentations en santé ayant deux caractéristiques : d'une part le projet doit avoir une finalité organisationnelle, d'autre part son financement doit déroger aux règles de tarification de droit commun.

Pour différentes raisons, il y a une très faible proportion de projets ayant une dimension « produits de santé » (entre 5 et 10 %), mais il semblerait cependant pertinent que le passage en droit commun soit étudié rapidement. Cette demande avait été faite dans le cadre de la préparation des décisions de France 2030, mais à l'époque trop peu d'expérimentation Article 51 avait suffisamment avancé, suite à la crise COVID, pour qu'une évaluation puisse être menée. Cette orientation rejoint les recommandations de la Cour des Comptes dans son récent rapport qui consacre un chapitre entier aux expérimentations et à leur passage dans le droit commun.⁵¹

Un point mérite notamment d'être pensé et probablement formalisé : l'utilisation des données collectées dans le cadre des expérimentations Article 51 pour les procédures de droit commun (HAS ou CEPS par exemple).

⁴⁹ Voir par exemple « mise en œuvre de la feuille de route Santé mentale et psychiatrie » 21 janvier 2022.

⁵⁰ Mieux prévenir et prendre en charge l'obésité en France. Professeuse Martine Laville. Avril 2023.

⁵¹ Cour des Comptes – Rapport 2023 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale – chapitre V.

Par ailleurs, il pourrait être pertinent de travailler avec l'équipe Article 51 sur l'évaluation de l'impact organisationnel de nouveaux Produits de santé tel que proposé à la recommandation H.3, ou encore sur les nouvelles actions sur la juste prescription telles que proposées en B.5.

Le projet sur l'innovation dans la prévention, porté par le Ministère chargé de la santé et l'AIS notamment en mobilisant des crédits France 2030, pourraient être l'occasion de travailler sur le passage en droit commun des résultats des expérimentations.

Recommandations

- a. Bien utiliser le vivier des expérimentations Article 51 pour identifier des articulations entre l'usage de produits de santé – y compris numériques – et des organisations des soins
- b. Bien mobiliser les compétences et réseaux d'experts développés pour les expérimentations Article 51 pour les évaluations recommandées sur l'impact organisationnel de l'arrivée de certains traitements.

Mesure B.3 – Construire un travail dans la durée avec les patients facilitant la juste prescription et prévoir une communication ambitieuse et dans la durée sur la « sobriété médicament », rappelant notamment les enjeux environnementaux et sanitaires

A l'instar de la mobilisation réussie en 2023 à l'égard des dépenses d'énergie, il apparaît nécessaire de mobiliser les acteurs autour de la « sobriété médicament » à travers une campagne de sensibilisation citoyenne soulignant les enjeux essentiels liés à la prescription et à l'usage des médicaments, aux questions environnementales et de résilience, et appelant à une vigilance collective.

Des ciblage précis par âges, types de pathologie, types d'exercice professionnel, lieux de résidence, appartenance communautaire, etc. seraient certainement nécessaires pour atteindre des populations diverses parmi les professionnels de santé. Les techniques *nudge* mériteraient d'être mobilisés puisque l'on cherche à modifier des comportements. Il serait probablement judicieux de bien partir du parcours des utilisateurs pour convaincre, et donc pas nécessairement de penser une campagne « broadcast » et grand public, mais peut être des actions ciblées et *in situ*. Toujours dans une logique d'efficacité, il pourrait faire sens d'intégrer des partenaires hors de la sphère institutionnelle (par exemple Doctolib).

Cette communication devrait être mise en cohérence avec les campagnes de prévention par exemple sur le sport, la nutrition, le tabac et s'articuler avec les différentes initiatives, comme celles de de l'Association pour le Bon Usage du Médicament⁵² et, tout récemment, celle de l'ANSM⁵³.

A noter qu'informer largement les patients des enjeux de sobriété est une demande exprimée par les professionnels de santé qui constatent que leur environnement se complexifie de façon accélérée du fait notamment de l'évolution des attentes des patients.

Les travaux pourraient être conduits très vite pour permettre une montée en puissance multicanale des messages dès l'automne, avec le soutien de différents influenceurs des sphères publiques, professionnelles ou encore issus des mouvements associatifs militants.

Une approche globale et dans la durée devrait certainement intégrer des messages auprès des jeunes, pour faciliter des changements de comportement dans la durée. Il y a par ailleurs certainement de nombreux chapitres des programmes scolaires qui pourraient être l'occasion de rappeler le caractère spécifique des produits de santé. Mais la mission n'a pas eu le temps d'approfondir cette dimension.

Recommandations

⁵² <https://bonusagedumedicament.com>

⁵³ <https://ansm.sante.fr/page/les-medicaments-et-moi>

- Confier aux structures publiques pertinentes (Santé Publique France, l'ANSM, l'Assurance Maladie, etc.), mais aussi aux associations de patients et aux représentants des prescripteurs, un projet de co-construction de campagnes de sensibilisation citoyenne relayant des messages positifs sur le bon usage collectif et le rôle actif de chacun des acteurs en faveur de la « sobriété médicament ». Ce travail pourrait inclure un module spécifique vis-à-vis des jeunes, avec des messages et des supports adaptés.
- Travailler à élargir les médias : utilisation des salles d'attente, des vitrines des officines, au-delà des spots à la TV/radio, supports divers sur les réseaux sociaux, etc.
- Travailler à l'opportunité de coupler les messages avec ceux sur les impacts environnementaux et les médicaments non utilisés (MNU).
- Travailler sur les opérations qui pourront être lancées lorsque la modification annoncée du code de déontologie des pharmaciens portée par l'Ordre des Pharmaciens (CNOF) permettra de faire des vitrines des officines des relais de la mission de santé publique des pharmaciens
- Echanger avec l'Education Nationale sur la façon d'introduire la question de la sobriété dans l'usage des produits de santé.

Mesure B.4 - Renforcer les mesures universelles d'hygiène et inciter fortement au port du masque dans les lieux de forte affluence ou sensibles au plan sanitaire dès la rentrée de septembre 2023

En anticipation de la période hivernale associée à la recrudescence de divers risques épidémiques faisant peser un risque évident sur l'accès à plusieurs médicaments et en particulier aux antiviraux et aux antibiotiques, la mission propose que soient renforcées les mesures universelles d'hygiène. Une recommandation qui aurait également pour conséquence de réduire les pics de consommation de médicaments attendus et les dépenses afférentes.

Une étude de Santé publique France, publiée fin 2021⁵⁴, pointe une baisse de la prise d'antibiotiques de près 17 % en 2020. Une diminution observée dans toutes les classes d'âge quel que soit le sexe, et est plus marquée chez les enfants de moins de 4 ans, et quelle que soit la spécialité du prescripteur, y compris les chirurgiens-dentistes chez qui le nombre de prescriptions avait régulièrement progressé jusqu'en 2019.

Cette baisse peut être attribuée aux gestes barrières et en particulier au port du masque qui a fortement limité la propagation de plusieurs virus.

Notons par ailleurs que les risques infectieux font peser de sérieux risques (complications, hospitalisations, voire décès) sur les quelque 300 000 personnes sévèrement immunodéprimées. Les complications infectieuses représentent en effet l'une des premières causes de mortalité après une transplantation d'organe.

Recommandations

Afin de réduire la circulation virale dès cet automne, agir sur le niveau de consommation des médicaments, écarter les risques de pénuries, prévenir l'antibiorésistance et maîtriser les dépenses de santé, la mission recommande :

- a. Forte recommandation du port du masque, dès la rentrée, dans les lieux de forte affluence et/ou sensibles au plan sanitaire, en particulier dans les transports en commun et les lieux de soins (établissements de santé, EHPAD...)
- b. Des actions concertées avec la médecine du travail afin d'accompagner les employeurs dans les actions préventives (ventilation/aération des locaux ; distance interindividuelle, mise à disposition de masques chirurgicaux) et de sensibilisation des salariés/agents à l'adoption de mesures universelles d'hygiène sur les lieux de travail (dont hygiène des mains, hygiène bucco-dentaire, hygiène cutanée, hygiène de l'alimentation)

⁵⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020#block-391132>

- c. Un travail partenarial avec les associations de patients pour renforcer la portée des messages de santé publique.

Mesure B.5 – Agir auprès des prescripteurs, en ville comme à l’hôpital, pour assurer la juste prescription de produits de santé

Des actions plus résolues doivent être menées sur la qualité de la prescription, avec une politique volontariste conciliant formation des médecins sur le thème du médicament, incitations et mobilisation des outils conventionnels, accompagnement et encadrement renforcé des prescriptions. Les mesures proposées visent à sécuriser les professionnels de santé et la prise en charge des patients en améliorant le respect des recommandations sanitaires, tout en luttant contre les dépenses évitables.

Recommandations

- a. Renforcer le thème du médicament dans le développement professionnel continu (DPC) des professionnels de santé.
- b. Faire connaître les dispositions existant dans d’autres pays européens, notamment en Allemagne (budget de produits de santé prescrits par médecin) en Grande-Bretagne, Espagne (encadrement de la prescription), Italie ou Danemark (mise sous surveillance de certaines prescriptions comme les analgésiques ou somnifères). La mission n’a pas proposé de répliquer ces dispositifs immédiatement, considérant qu’ils ne sont probablement pas transposables directement, mais recommande qu’ils soient examinés attentivement et considérés comme des pistes si les mesures incitatives et de pédagogie ne donnaient pas de résultat dans les deux prochaines années.
- c. Reprendre des négociations entre l’Assurance Maladie et les médecins sur des objectifs quantifiés d’amélioration de la pertinence des prescriptions dès 2023 en particulier sur certaines classes thérapeutiques (dont antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)...) et mettre en place un accompagnement renforcé par l’assurance maladie.
- d. Actualiser les indicateurs de la ROSP visant à modifier les pratiques de prescriptions pour en réduire le nombre et les rendre plus incitatifs.
- e. Renforcer la restitution d’information aux médecins, MSP ou CPTS sur leurs prescriptions en leur permettant de suivre un « budget indicatif » de prescriptions associé à l’analyse de leurs patientèles : il s’agit de poursuivre les actions engagées par l’Assurance maladie (profils d’activité et de prescription sur Ameli, datavisualisation en 2023 pour les généralistes sur les antibiotiques...) en rendant l’information plus visible, plus fréquemment actualisée, en identifiant les leviers de progrès et en l’accompagnant pour changer les pratiques. Mettre en place une expérimentation d’accompagnement renforcé dans plusieurs départements (article 51 ou en mobilisant les tiers lieux d’expérimentation de France 2030) sur la base de ce budget indicatif de prescription afin de comparer et évaluer les leviers efficaces de changement de pratiques (accompagnement par des pairs, par l’Assurance Maladie, etc.)
- f. Renforcer les incitations à la juste prescription des établissements de santé (partage des économies sur les biosimilaires, prescription dans le répertoire, antibiotiques, benzodiazépines...) en s’appuyant sur les contrats CAQES et en intégrant des indicateurs sur les produits de santé dans la refonte des indicateurs de qualité engagée pour la réforme de la T2A (ex IFAQ)
- g. Utiliser des approches sociologiques pour comprendre comment modifier les pratiques hospitalières en tenant compte de la répartition des tâches et du rôle des jeunes médecins dans la prescription
- h. Poursuivre et renforcer les travaux d’ores et déjà engagés par l’Assurance Maladie pour des demandes d’accord préalable (DAP) en ville et à l’hôpital, dématérialisées, plus agiles et réactives, dans le respect des droits des patients afin de faire respecter les référentiels de prescription, notamment pour les produits à forts enjeux médico-économiques ou de santé publique.

Mesure B.6 – Accélérer le déploiement et l’usage des outils numériques d’accompagnement de la prescription, notamment en stimulant l’offre par les éditeurs de logiciels/startups du numérique, et en facilitant l’interopérabilité

Aujourd'hui les logiciels d'aide à la prescription (LAP) et d'aide à la dispensation (LAD) ne sont pas encore considérés comme des leviers d'efficience par les acteurs, en ville comme à l'hôpital. Les auditions pointent des sujets à approfondir.

Les médecins déplorent une ergonomie perfectible, notamment un point qui semble effectivement problématique : le nombre très élevé d'alertes. De leur côté, les éditeurs de logiciels déplorent l'inadaptation des cadres réglementaires (règlement européen des dispositifs médicaux inadapté au numérique et règles administratives propres à la France) qui freineraient l'innovation, et le fait que les discussions avec les pouvoirs publics sont rendues complexes par le nombre d'interlocuteurs. La recommandation F.3 détaille les propositions concernant la problématique réglementaire.

Les LAP et les LAD sont pourtant aujourd'hui, une solution facile d'accès pour les médecins qui permettrait de gagner d'importantes marges d'efficience pour autant que les outils répondent à des critères pragmatiques :

- Ergonomie et gain de temps pour le professionnel de santé
- Alertes paramétrables et pertinentes
- Possibilité d'implémenter des recommandations de la HAS et de l'Assurance Maladie (type objectifs de ROSP).

L'organisation du ministère et de la CNAM ne permettent probablement pas actuellement de progresser à la vitesse nécessaire (voir recommandation H.1).

Recommandations (hors partie réglementaire en mesure F.3)

- a. Concerter rapidement avec les utilisateurs professionnels de santé sur leurs besoins réels en matière d'outils et les conditions d'utilisation, en ville et à l'hôpital
- b. Identifier des points spécifiques pouvant faire l'objet de « victoires rapides » : possibilité d'avoir des informations sur les pénuries et tensions d'approvisionnement, sur les génériques et biosimilaires, le coût moyen d'un médicament en DCI, etc.
- c. Expertiser le plus vite possible avec les acteurs clés (DNS, ANSM, éditeurs de logiciels) les moyens de structurer l'information de la base ANSM sur les pénuries pour que l'information soit intégrée dans les bases de médicaments (4 bases en France) et les LAP afin d'informer le prescripteur des risques de pénurie et lui proposer des alternatives. Les éditeurs de LAP pourraient, selon certains représentants auditionnés par la mission, intégrer ces évolutions dans le cadre de la mise à jour en cours pour se conformer au référentiel HAS ; les conditions et délais de structuration des données pour l'ANSM doivent être expertisés, et les durées de déploiement négociés et discutés en amont
- d. Inciter les prescripteurs à s'équiper de logiciels au Standard 2024 (cf. partie réglementaire mesure F.3) grâce aux aides conventionnelles.

Mesure B.7 - Accélérer l'utilisation des tests TROD en commençant par l'angine pour une meilleure utilisation des antibiotiques par les professionnels et les patients

Nous disposons pour certaines pathologies, et notamment pour les angines, de tests rapides d'orientation diagnostique ou TROD qui permettent de déterminer la nature bactérienne ou virale.

En France, deux fois plus d'antibiotiques sont prescrits pour les angines que ce qui serait nécessaire en se basant sur le nombre de TROD réalisés⁵⁵.

Depuis juillet 2021⁵⁶, dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, les pharmaciens peuvent réaliser des tests de dépistage (de type tests rapides d'orientation du diagnostic – TROD) des angines bactériennes pour les adultes et les enfants de plus de 10 ans⁵⁷. Cependant, la CNAM constate une montée en charge limitée : en avril

⁵⁵ Audition de Thomas Fatôme, directeur général de la CNAM, Commission d'enquête sénatoriale sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française – 2023.

⁵⁶ À la suite de l'avenant n° 18 de la précédente convention entre l'Assurance maladie et les pharmaciens, dont la mise en œuvre a été décalée du fait de la crise sanitaire.

⁵⁷ TROD angines à streptocoque du groupe A. Un arrêté du 29 juin 2021 en précise les conditions de réalisation par le pharmacien d'officine.

2023, seulement 6 000 officines proposaient ces tests, même si ce nombre est depuis quelques mois en forte augmentation suite à l'accompagnement mis en œuvre par l'Assurance maladie à l'automne (2 000 officines en 2022)⁵⁸.

Par ailleurs, alors que la HAS recommande la prescription d'antibiotiques uniquement en cas de TROD positif, seulement 1,2 million de TROD ont été commandé par les médecins généralistes pour 9 millions d'angines traitées, ce qui est très insuffisant.

Ces derniers, pourtant fournis gratuitement aux médecins généralistes, sont sous utilisés, entraînant une consommation d'antibiotiques trop élevée et inadaptée. Cette sous-utilisation est due à de nombreux paramètres parmi lesquels :

- Absence de connaissance de la gratuité des tests pas le médecin ;
- Temps nécessaire à la réalisation du test eut égard au temps moyen d'une consultation ;
- Méconnaissance des patients ;
- Circuit pharmaceutique (possibilité de conditionner la prescription au test en pharmacie) non connu.

Selon l'Assurance Maladie⁵⁹, sur les 6 millions de prescriptions d'antibiotiques dues aux angines, seules 2 millions seraient justifiées.

D'autres tests arriveront sur le marché dans d'autres pathologies et il est indispensable aujourd'hui qu'ils se développent pour lutter contre l'antibiorésistance et rationaliser les dépenses afférentes.

Recommandations

- a. Lancer dès l'été un effort d'information sur les TROD à destination des patients, des prescripteurs et des pharmaciens, à travailler avec les professionnels de santé et les associations de patients.
- b. Envisager de conditionner la délivrance d'antibiotiques pour le traitement des angines bactériennes, pour les adultes, à la réalisation d'un TROD angine par le pharmacien à partir de 2025 si une amélioration substantielle de l'utilisation des TROD n'a pas été constatée d'ici l'été 2024. Cette possibilité pourrait être inscrite dès le PLFSS 2024
- c. Évaluer la faisabilité d'autotests par les patients eux-mêmes.
- d. Développer des partenariats avec les associations de patients, relais des campagnes de santé publique sur les questions d'usage des tests.
- e. Au-delà, travailler sur la diffusion des tests VIH, des tests rapides de dépistage pour les hépatites ou encore le dépistage du cancer colo-rectal.

Mesure B.8 – Développer les parcours officinaux

Les travaux en cours avec les professionnels de santé conduisent à considérer le développement de ce qu'on appelle des « parcours officinaux », c'est-à-dire des parcours de soin dans lesquels des pharmaciens formés pourraient prescrire de façon encadrée. La mission considère qu'une telle approche est une souplesse très intéressante qui pourrait précisément contribuer à la « juste prescription » et à l'accès de tous les patients aux produits de santé compte tenu, notamment, des difficultés d'accès à un médecin de ville dans les délais raisonnables sur certains territoires.

Cette proposition s'inscrit dans la continuité de la loi du 24 juillet 2019 et du décret du 12 janvier 2021 « relatif aux conditions dans lesquelles les pharmaciens peuvent délivrer des médicaments pour certaines pathologies. Ainsi, dans le cadre des protocoles de coopération, les pharmaciens sont dès à présent autorisés à délivrer un antibiotique (la fosfomycine) lorsque les symptômes d'une cystite aigüe simple correspondent et que la bandelette urinaire est positive (utilisation d'un arbre décisionnel validé par la HAS).

⁵⁸ Charges et produits 2024, juin 2023.

⁵⁹ Charges et Produits pour 2023.

A l'instar de la CNAM dans son dernier rapport Charges et produits, il est proposé d'étendre les missions des pharmaciens pour les autoriser à prescrire et délivrer certains médicaments permettant de traiter la cystite aiguë simple après un test (confirmée par une bandelette urinaires positive). De la même façon, la mission propose que soit envisagée la possibilité, pour les pharmaciens d'officine, de prescrire des antibiotiques contre les angines bactériennes en cas de TROD positif.

Recommandation

- Développer les parcours officinaux en élargissant les compétences de délivrance et de prescription des pharmaciens d'officines dans un cadre sécurisé.

Mesure B.9 – Mettre à disposition des professionnels de santé et des patients des éléments actualisés sur le coût des prises en charge

De nombreux acteurs auditionnés par la mission expriment la volonté d'une meilleure appréhension du coût des soins prescrits aux patients, et soulignent que le manque de disponibilité sur les coûts respectifs des traitements ne facilite pas les choix.

Ce besoin semble être associé à une formation insuffisante sur les enjeux médico-économiques des stratégies thérapeutiques, ce d'autant plus que l'arrivée des innovations, souvent coûteuses, redessine l'offre et fait naître de nouvelles interrogations sur la valeur des soins. L'information des patients paraît en outre à améliorer, avec une attention particulière aux modalités, dans un système où les enjeux d'accès aux soins ont généralisé le tiers-payant.

Recommandations

- a. Au niveau de l'enseignement initial : la DREES et l'Assurance Maladie, en lien avec d'autres acteurs éventuellement, pourraient mettre à disposition de l'ensemble des enseignants dans les différents cursus un digest (mis à jour régulièrement) des coûts de prise en charge sous un format pédagogique accessible et concentré. Il ne s'agit pas de modifier les programmes, mais simplement de permettre aux enseignants qui le souhaitent de partager des ordres de grandeur, et de créer une attention chez les futurs professionnels de santé.
- b. Au niveau de la formation continue de l'ensemble des professionnels médicaux et paramédicaux : créer un module d'e-learning obligatoire, dans un format ludique et mis à jour annuellement, avec un tronc commun sur les dépenses de santé et leur impact sur l'accès aux soins mais aussi une ou deux thématiques ciblées par an (par exemple sur les TROD en cas de suspicion d'angine pour la première année et le coût induit par l'absence de réalisation de ces tests).
- c. Imaginer avec les professionnels de santé un dispositif d'information des jeunes médecins, notamment des externes et internes au sein de l'hôpital, sur le coût des prescriptions (produits de santé mais aussi examens), dans une logique de bonne allocation des ressources.
- d. Transmettre aux patients/assurés (hors ALD) dans leur espace Ameli une information semestrielle sur le coût des médicaments ou dispositifs médicaux consommés. Travailler en amont les messages et la présentation avec les associations de patients en s'appuyant aussi sur des études de la perception et des attentes des assurés (dans une approche *nudge*). Prévoir que l'information n'est pas adressée aux patients en ALD sauf s'ils activent l'option.

Mesure B.10 – Construire un plan complet et cohérent dédié à la polymédication des personnes âgées et la prévention de la iatrogénie, qui pourrait servir de modèle pour des plans futurs avec d'autres cibles ou d'autres angles

En lien avec les constats établis plus haut et la nécessité de maîtriser les volumes de prescriptions « car il est plus facile de prescrire que de ne pas prescrire, et extrêmement difficile de dé-prescrire », il apparaît essentiel et urgent de mener des actions ciblées pour traiter les situations les plus problématiques pour la sécurité des patients et le coût pour l'Assurance Maladie.

Les dernières années montrent la complexité de diffuser très largement l'information et la formation sur la juste prescription, de traiter la question complexe de la polymédication, et ce d'autant plus que les patients sont isolés et pas très à l'aise avec le numérique.

Il est donc proposé de faire une « preuve de concept » en travaillant sur les enjeux pour les personnes âgées, particulièrement concernées par la polymédication et la iatrogénie. Il s’agirait de faire un « cas pratique », mobilisant également tous les travaux sur les parcours des personnes âgées.⁶⁰

Recommandations

- Lancer une mission spécifique pour aligner très nombreux acteurs et tester sur des territoires volontaires des solutions de coordination, pour les personnes âgées ou très âgées. L’expérimentation devra être l’occasion de tester de nouveaux outils, d’évaluer la contribution que les industriels peuvent apporter à ce type de coordination et de coconstruire des projets associant notamment les médecins et les pharmaciens. Elle pourrait aussi intégrer la question de la bonne observance.
- Le dispositif devrait idéalement être construit pour pouvoir être généralisé pour d’autres approches (par population, par pathologie, etc.)

Mesure B.11 – Préparer les actions à venir permettant de progressivement renforcer la portée des recommandations sanitaires

Malgré l’action de nombreuses institutions regroupant des experts en santé (HAS, ANSM, ARS, INCA, Agence de biomédecine, HCSP, Assurance Maladie, etc.), notre système de santé souffre de plusieurs maux, profonds, liés au non-respect, sur le terrain, des décisions publiques et des recommandations de bonnes pratiques. De multiples exemples illustrent cette faiblesse que l’on observe dans diverses aires thérapeutiques.

Un bon exemple de la complexité et des enjeux du sujet du suivi des recommandations concerne l’usage des antibiotiques alors que le bon usage des antibiotiques et la lutte contre l’antibiorésistance concerne tant le professionnel de santé que le patient.

La France est le cinquième pays européen en matière de consommation d’antibiotiques, avec une moyenne supérieure de 20 % à la moyenne européenne (ECDC, 2021), il a été constaté que 40 % des prescriptions sont contraires aux recommandations (HAS, 2014). Sur cet exemple,

- 82 % des médecins généralistes libéraux expriment des difficultés à refuser de prescrire des antibiotiques à un patient qui le demande,
- 9 médecins sur 10 se fient à leur propre jugement pour la prescription d’antibiotiques,
- La quasi-totalité des médecins est confrontée à des patients leur réclamant un traitement antibiotique lors d’une infection virale (source : DREES 2021).

La HAS a d’ailleurs récemment travaillé sur le sujet et adopté des préconisations⁶¹.

Il est donc très important de promouvoir le suivi des recommandations sanitaires afin d’éviter les prescriptions inutiles.

Dans les champs de la dialyse et de la greffe d’organes, à très fort enjeu vital, plus de la moitié des patients de moins de 60 ans ne sont toujours pas inscrits sur la liste d’attente de greffe après 17 mois de dialyse et plus d’un quart ne le sont toujours pas après 60 mois de dialyse alors les recommandations HAS de 2015 préconisent que l’inscription sur la liste d’attente de greffe soit réalisée dans les 12 à 18 mois précédant l’entrée en dialyse. Ce non-respect des bonnes pratiques donne lieu, sur le seul plan financier, à des dépenses évitables liées au coût important de la dialyse (plus de 60 000 euros par patient et par an). De la même façon, la sous-prescription massive des traitements anti-covid autorisés en accès précoce, les fortes inégalités géographiques d’accès à ces

⁶⁰ Par exemple, « Vers un service public territorial de l’autonomie » – Dominique Libault – mars 2022.

⁶¹Préconisation de la CIR (Commission Impact des Recommandations) concernant l’amélioration de l’impact des recommandations de la HAS – 27 octobre 2022.

traitements observés sur la période ainsi que le faible taux de rappel vaccinal parmi les patients sévèrement immunodéprimés, les plus vulnérables au covid (voir avis du Conseil scientifique du 19 juillet 2022) ont conduit à des hospitalisations, des décès, à la surcharge des services de soins critiques (à certaines périodes de la crise cette population a représenté 50 % des hospitalisations en soins critiques COVID), et autant de dépenses évitables.

Comme cela se pratique dans d'autres pays proches de la France, un pilotage plus rigoureux des pratiques médicales et du respect des recommandations est nécessaire pour améliorer la qualité des soins, réduire les pertes de chances, décès, handicaps et séquelles évitables, lutter contre les inégalités de santé et les dépenses évitables qui leur sont associées.

Recommandations

Tester l'acceptabilité et la faisabilité juridique, technique et budgétaire des pistes suivantes :

- a. Déployer des recueils de données simples et systématiques dont la production pourrait conditionner la rémunération des professionnels et établissements de santé.
- b. Déployer des indicateurs de résultats (PROM) et d'expérience des patients (PREM) dont l'analyse par professionnel et établissement de santé serait rendue publique. Pour ce faire, il est nécessaire de mieux (in)former sur l'intérêt des PROMs, systématiser la collecte des données et renforcer la qualité des PROMs⁶², en s'inspirant de ce qui a été fait en termes de système basé sur la valeur *Value Based Health Care* dans d'autres pays (Suède, Pays-Bas, Canada notamment^{63 64}). De plus, cette approche VBHC permet de mesurer le gain envisagé/mesurable sur tout le parcours de soins (moins hospitalo-centré, davantage pluridisciplinaire, ayant plus recours à la HAD...). Développer la participation des patients et de leurs associations aux politiques d'évaluation.
- c. Rendre opposables les recommandations de bonnes pratiques élaborées par les autorités sanitaires.
- d. Adapter en France le modèle danois où une Agence pour la sécurité des patients est chargée de superviser les prescriptions des médecins et des chirurgiens-dentistes⁶⁵,
- e. Construire une régulation des pratiques médicales fondée sur un régime de responsabilité du prescripteur en cas de non-respect des recommandations ou d'absence de motivation de choix réprochés par les autorités sanitaires ou les pairs. Cette proposition implique que les patients soient, dès leur entrée dans un parcours de soins, dûment informés des recommandations de bonnes pratiques existantes dans le cadre de leur prise en charge
- f. Rendre publiques des analyses précises du niveau de respect des RBP pour chaque établissement

⁶² Place des mesures rapportées par les patients (PROMS/PREMS) dans l'évaluation et la valorisation des technologies de santé en France. Roussel et al., <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.01.007>

⁶³ En 2016, la Suède, avec le programme SVEUS, exploite une plateforme d'exploitation des données de santé permettant de piloter en temps réel des parcours de soins (chirurgies du genou-hanche, du rachis, bariatrique, maternité, diabète, accident vasculaire cérébral, cancer du sein) et de mettre en œuvre des modes de financement à la valeur (PREMS/PROMS). Il est observé une réduction de 30% des récurrences d'AVC et de 20% des complications cardiovasculaires du diabète.

Les Pays-Bas (2012) préconisent la publication annuelle obligatoire des données en open data.

La France, même en retrait, s'inscrit progressivement dans cette dynamique : il est ainsi démontré la faisabilité technique du financement à la qualité en fonction d'indicateurs de résultats de santé (CNAM 2022). La HAS, en 2021, intègre de la qualité de vie dans les doctrines et guides méthodologiques : *l'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, la fin de vie.*

Par ailleurs des initiatives internationales telles que ICHOM International Consortium for Health Outcome Measurements ou PROMIS Patient-Reported Outcomes Measurement Information System qui permettent de standardiser la collecte des PROMs et des PREMs favorisent leur utilisation globale.

⁶⁴ Voir par exemple "The moment of truth for HealthCare spendings: how payment models can transform healthCare systems" – World Economic Forum – January 2023 ou "the patient priority – solve health care 's value crisis by measuring and delivering outcomes that matter to patients" - Stephan Larsson, Jennifer Clawson and Josh Kellar – Mc Graw Hill - 2023

⁶⁵ Le Danemark se caractérise par une densité médicale supérieure à la France (4,2 médecins pour 1 000 habitants, contre 3,2) et par une moindre dépense en produits pharmaceutiques. Les prescriptions médicales y sont informatisées. Un registre commun des médicaments prescrits donne accès à une liste actualisée des médicaments prescrits aux assurés. L'Agence pour la sécurité des patients (Styrelsen for Patientsikkerhed) est chargée de superviser les prescriptions des médecins et des dentistes : elle surveille une sélection de médicaments, dont les analgésiques et les somnifères, notamment. Ces informations permettent d'identifier des atypies (médicament mal utilisé, mauvaise quantité prescrite, durée excessive du traitement). Dans une telle situation, l'agence contacte le prescripteur afin d'obtenir des informations complémentaires. Si les données fournies corroborent l'existence d'une prescription inappropriée, l'agence peut alors restreindre, voire suspendre pour une période déterminée, le droit de prescription du praticien.

- g. Pour les patients qui estiment subir une perte de chance en raison d'une mauvaise application des recommandations, instruire la création d'un outil national *ad hoc* pour conseiller et faciliter l'obtention d'un deuxième avis médical

C. Pour retrouver de nouvelles marges financières et de nouveaux leviers sans dégrader la qualité

Mesure C.1 – Développer activement l'usage des médicaments génériques pour dégager rapidement de nouvelles marges de manœuvre financières

Les médicaments génériques représentent une contribution essentielle à l'efficacité économique du système de soin (2,5Md€/an). Si le taux de substitution est aujourd'hui satisfaisant à 84 % en 2022, les médicaments génériques ne représentent toutefois que 38 % d'usage en volume (contre plus de 80 % en Allemagne ou UK), et la France a donc des marges de progressions importantes. Elles reposent d'une part sur la composition du répertoire au sein duquel le pharmacien peut substituer, d'autre part sur la prescription au sein de ce même répertoire par les médecins et enfin sur la taille du pipeline de nouvelles molécules non génériques.

La substitution peut avoir lieu uniquement à l'intérieur d'un même groupe générique figurant au répertoire des médicaments génériques de l'ANSM (article L.5125-23 CSP) mais les médecins peuvent inscrire la mention « non substituable », en toutes lettres, ainsi que le motif médical justifiant ce refus de la substitution, au moyen d'un des acronymes autorisés (MTE pour marge thérapeutique étroite, EFG pour forme galénique enfant de moins de 6 ans ou CIF pour contre-indication formelle à un excipient).

La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) des médecins traitants prévoit notamment un volet « prescription dans le répertoire » (statines, antihypertenseurs et indice global).

Par ailleurs, il existe par ailleurs sur le marché un certain nombre de médicaments d'ASMR V dont le bénéfice est proche de certaines molécules génériques (appartenant à la même classe thérapeutique qu'un médicament de référence protégé par brevet, mais qui bénéficie d'innovations et de modifications mineures suffisantes pour qu'il ne soit pas considéré comme un générique). L'usage de ces molécules est susceptible de déstabiliser la prescription dans le répertoire.

Les deux priorités sont donc :

- d'accélérer l'ouverture du répertoire aux médicaments hybrides (en commençant par les produits inhalés)
- de renforcer/contraindre la prescription au sein du répertoire pour favoriser la substitution.

La Mission estime qu'il serait pertinent de s'inspirer d'exemples mis en place dans d'autres pays pour expérimenter dans certaines classes thérapeutiques, marquées par le développement de « me too » apportant peu de gains aux patients, des dispositifs de tarifs de classe.

Enfin concernant les fragilités d'approvisionnement liées à la situation d'inflation et ses impacts sur les coûts de revient, la mission considère que des marges de manœuvre pourraient être trouvées sur une limitation des coûts de distribution qui sont aujourd'hui exceptionnellement élevés pour des raisons historiques, ce qui donnerait « de l'air » pour les coûts de production sans augmentation de prix, en cohérence avec l'ensemble de la politique de prix des médicaments. Pourraient être par exemple imaginé un plafonnement ciblé de la marge commerciale consentie aux pharmaciens (par exemple, passer de 40 % à 20 % comme proposé dans la mesure 4.1) ou une négociation collective pour limiter ces marges et les coûts commerciaux notamment liés à la concurrence très forte que se livrent les entreprises de génériques.

Recommandations

- a. Ouvrir avant la fin de l'année 2023 des échanges avec le Leem/Gemme, les médecins, les pharmaciens et les associations de patients sur les façons optimales
 - d'ouvrir le répertoire et de permettre ainsi une pénétration en volume similaire à celle des pays comparables.
 - De renforcer la prescription au sein du répertoire, par exemple en s'inspirant du système mis en place pour justifier la mention « non substituable » (NS) : la prescription hors du répertoire devrait être justifiée par le médecin comme cela existe pour le recours au « NS » afin de s'assurer que cela répond strictement à un besoin patient spécifique.
- b. Mener deux ou trois expérimentations de tarifs de classe à partir de 2024 avec un bilan partagé avec les acteurs.
- c. Négocier avec les entreprises de génériques d'une part, et avec les pharmaciens et les acteurs de la distribution d'autre part, une façon de limiter les coûts de distribution des génériques d'au moins 10 % pour redonner des marges sur la production.

Mesure C.2 – Développer activement les biosimilaires avec un accompagnement respectueux des attentes des patients

Avec un développement plus récent que les génériques, les médicaments biosimilaires représentent un potentiel d'économies qu'il est essentiel d'optimiser pour les années à venir (déjà 1,5Md€ sur 10 ans). Leur développement est lié à celui des biotechnologies, ce qui explique le nombre encore limité d'acteurs même si celui-ci progresse vite en élargissant l'offre. Compte tenu des aires thérapeutiques concernées à ce jour et des mécanismes d'incitation mis en place, la pénétration est satisfaisante à l'hôpital (80 %) et relativement faible en ville (31 %) ⁶⁶. L'enjeu de la confiance des acteurs, en commençant par le patient, est absolument essentiel pour faire progresser l'usage de ces traitements.

Si la primo-prescription par les MG en ville peut être accélérée par un mécanisme contraignant, en revanche la substitution par le pharmacien doit être décidée au cas par cas en fonction notamment de la nature du traitement et du dispositif, de la traçabilité et de l'accompagnement du patient. La rémunération du pharmacien devra se faire par re-fléchage des incitations génériques et de façon plafonnée.

Recommandations

- a. Accélérer la pénétration en ville des médicaments Biosimilaires pour rejoindre le taux déjà atteint à l'hôpital ⁶⁷.
- b. A cette fin, déterminer dès le mois de septembre, sous le contrôle de l'ANSM, en concertation avec le Leem, le corps médical et les associations de patients, la liste des médicaments qui pourraient faire l'objet d'une substitution par le pharmacien à l'instar de ce qui a été fait pour deux molécules (Filgrastim / Pegfilgrastim). La recommandation devra être applicable dès le mois de janvier 2024 et intégrera notamment :
 - La question de l'incitation du pharmacien avec la possibilité d'appliquer une marge équivalente pour le pharmacien entre le princeps et le biosimilaire jusqu'à ce que le biosimilaire ait atteint le seuil de pénétration souhaité ; la mission n'est pas favorable à une mesure qui conditionnerait le Tiers Payant à l'acceptation d'un biosimilaire. En effet le sujet semble très délicat et potentiellement injuste compte tenu du prix des produits concernés.
 - La question la continuité des biosimilaires délivrés aux patients, particulièrement en cas de traitement chronique et avec un engagement des pharmaciens et un suivi par l'usage du DMP / DP ;
 - L'usage du numérique pour avoir en temps réel les stocks des différents biosimilaires pour garantir l'approvisionnement des pharmaciens et une continuité de traitement des patients ;

⁶⁶ Source, auditions de la mission.

⁶⁷ Ce taux serait de 80% à l'APHP d'après les auditions de la mission.

- Une campagne d'information à l'attention des pharmaciens dans un premier temps puis potentiellement des patients dans un second.
- c. Anticiper que l'incitation financière des médecins généralistes, déjà en place, devra être reconduite et accompagnée d'une campagne d'information à leur intention. La recommandation de primo prescription en biosimilaire doit être mise en place avec une demande d'accord préalable lorsque ce n'est pas le cas. Un suivi spécifique de la primo prescription en biosimilaire par médecin devra être assurée.
- d. Pour accroître l'effet des incitations aux prescripteurs, négocier avec le Leem une augmentation progressive des décotes des biosimilaires dans le prochain accord-cadre.
- e. Monter un groupe de travail *ad hoc*, en lien avec les travaux du programme d'accélération France 2030, pour développer la production en France de biosimilaires : la France est aujourd'hui le 10ème pays européen pour la fabrication de médicaments biosimilaires.

Mesure C.3 – Revoir le système de distribution et ses impacts économiques et environnementaux

Comme précisé ci-dessus (cf. Section I, paragraphe 7.4), la distribution des médicaments en ville sur le territoire fait intervenir trois acteurs qui structurent la chaîne logistique : l'industrie pharmaceutique en amont, les grossistes-répartiteurs et les dépositaires, puis les pharmaciens en aval. L'activité de chaque acteur est strictement réglementée pour garantir un système de distribution du médicament qui soit sécurisé et qui couvre l'ensemble du territoire.

Les coûts associés à la distribution des médicaments en ville sont particulièrement élevés : de l'ordre de 8 Md€ (1,5Md€ pour la distribution en gros + 6,5Md€ pour l'officine), à comparer à une dépense totale de l'ordre de 18Md€. Bien sûr, ce ratio ne rend pas compte de la complexité des sujets.

Par ailleurs, d'un point de vue environnemental, la logistique « du dernier kilomètre » paraît particulièrement peu optimisée : des milliers de véhicules parcourent la France pour livrer des médicaments (mais aussi d'autres produits vendus en pharmacie), et mobiliser la pharmacie parfois plus de dix fois par jour d'après les auditions. En retenant l'estimation de 300 millions de kilomètres par an au plan national, la livraison d'une officine générerait en moyenne 4 tonnes de CO2 par an.

Les grossistes-répartiteurs portent une obligation de service public pour assurer la disponibilité des traitements aux patients en tout lieu et en toute circonstance. Ils appartiennent en partie à des groupes internationaux et d'autres sont principalement locaux et le positionnement singulier de la France en matière de prix, crée des effets d'opportunité qui peuvent contribuer aux tensions d'approvisionnement. En pratique, le circuit de distribution via les grossistes-répartiteurs représente 80 % des montants, les ventes directes (ou via dépositaires) représentant 20 % et correspondant à des situations particulières (accords promotionnels entre laboratoires exploitant et officine, crainte ou limitation d'export parallèle, objectif des laboratoires de mieux comprendre la répartition des patients sur le territoire).

Par ailleurs, les analyses menées dans le cadre de la mission et dont les résultats se trouvent en annexe (annexe 9), montrent que la rentabilité des pharmacies présente des écarts très importants pour une activité très régulée.

AU total, il apparaît que la structuration, le financement et le mode opératoire de fonctionnement de cette chaîne ne sont plus optimaux et doivent être revus de façon globale et cohérente.

Recommandations

La mission considère que le sujet est majeur puisque les coûts de distribution représentent près du un cinquième du coût du poste produits de santé. Les impacts environnementaux sont également importants. Aussi, la mission recommande de lancer un travail impliquant les acteurs concernés (acteurs de la distribution, industriels,

associations de patients, collectivités locales, experts environnement, ...) d'ici la fin de l'année pour construire une liste de propositions.

Ce groupe :

- a. Devrait examiner si les obligations de service public ne pourraient pas être allégées notamment en ville où il y a une forte densité de pharmacie, car elles représentent un coût pour le système peut être évitable ;
- b. Devrait s'appuyer sur une analyse économique de la répartition de la valeur entre les acteurs et tenant compte des automatisations des entrepôts de stockage, des évolutions de la logistique du dernier kilomètre, etc.
- c. Devrait notamment examiner si la marge de distribution en gros ne devrait pas être supprimée pour les circuits de distribution qui ne répondent pas aux obligations de service public (vente directe / dépositaires) ;
- d. Devrait s'interroger sur l'impact sur les coûts de distribution d'un niveau croissant d'écart entre le prix facial et le prix net, alors que les marges sont calculées sur les prix faciaux et non les prix nets pour des raisons de confidentialité ;
- e. Devrait mieux comprendre les impacts environnements notamment CO2, et examiner les options pour verdir rapidement la distribution ;
- f. Pourrait s'appuyer sur les nombreuses recommandations du rapport de la Cour des Comptes de 2019 sur la distribution des produits de santé ;
- g. Pourrait s'appuyer sur un benchmark de quelques pays qui nous ressemblent.

Mesure C.4 – Renforcer le rôle de prévention et de santé publique des pharmaciens en réallouant une partie des marges liées aux ventes de génériques

Selon l'étude de la CNAM (Janvier 2022) avec 32 pharmacies pour 100 000 habitants en 2018, la France se situait dans la première moitié des pays de l'OCDE (28 pharmacies pour 100 000 ha en moyenne). Ce maillage est une force sur laquelle s'appuyer pour renforcer le soin de proximité. D'après l'OCDE, « dans la quasi-totalité des pays on observe un recentrage de l'exercice professionnel autour de missions de pharmacie clinique et non plus exclusivement des activités de vente ». Ces transformations impactent les cadres de rémunération en réduisant la part des marges dans la rémunération et pour « désensibiliser » la rémunération des pharmaciens des prix et des volumes vendus. On assiste notamment au développement des services au patient (prévention, vaccination, TROD...).

Dans le contexte d'une meilleure prévention d'une part et d'une plus grande attention portée à la consommation de médicaments d'autre part, cette orientation doit être poursuivie et le redéploiement d'une partie des marges commerciales (1,3Md€ principalement génériques) et des financements des groupements, vers le financement d'actions de prévention et de bon usage doit être envisagé.

Trois enjeux clefs semblent devoir être traités en priorité et de façon urgente :

- Dans le contexte d'inflation où les marges des génériqueurs sont sous tension avec le risque réel de voir disparaître certaines molécules des catalogues des acteurs concernés, la diminution d'une partie de la remise commerciale permettrait de redonner des marges de rentabilités aux entreprises concernées (ex : passage de 40 à 20 %, soit environ 650M€). On pourrait aller plus loin en permettant au CEPS d'ajuster chaque année le niveau de marge commerciale en fonction de la situation économique (inflation), des priorités industrielles ou de santé publique.
- Une partie de cette marge pourrait être compensée pour les pharmaciens dans le cadre de la politique de soutien aux missions de santé publique à forte valeur ajoutée, notamment le financement de la prévention (par exemple, le développement des TRODs est un enjeu majeur, surtout si l'on s'oriente vers le fait de conditionner la délivrance d'antibiotiques à l'utilisation de TROD, cf. recommandation B.7 ou prévention de la iatrogénie via la conciliation médicamenteuse et les bilans de médication, cf. recommandation B.10 sur les personnes âgées), de la vaccination ou de la pénétration des biosimilaires (cf. recommandation C.2), voire le développement de parcours officinaux (cf. recommandation B.8).
- Enfin se pose la question de la contribution des financements complémentaires dont bénéficie le pharmacien pour divers services pratiqués. Selon le rapport de la Cour des Comptes de 2017 « *les entreprises*

pharmaceutiques utilisent également des contrats de coopération commerciale (liés à un médicament) ou de prestation (non liés à un médicament) pour rémunérer les pharmacies d'officine au titre de services (affichage publicitaire, positionnement des produits, participation à des enquêtes, formation...)

Ces montants sont estimés à 15 % et ceux passant par l'intermédiaire des groupements à 7 % selon différentes sources. S'il est difficile d'obtenir des chiffres précis, ils sont « difficiles à déceler » selon les différents rapports, et méritent donc d'être clarifiés.

Recommandations

- A court terme, la question du plafonnement des marges génériques peut être intégrée en construction du PLFSS pour 2024. A moyen terme, un travail de remise à plat de l'économie de l'officine doit être mené rapidement dans le contexte de l'évolution des métiers du pharmacien vers le bon usage et la prévention (biosimilaires, bilans médication, nouvelles compétences, ...)
- Un travail de remise à plat du système de distribution, du rôle des différents acteurs de la chaîne doit être mené pour en améliorer l'efficacité et le respect des enjeux de développement durable (cf. mesure C.3), notamment en ce qui concerne le rôle des groupements de pharmaciens.

Mesure C.5 – Poursuivre et accélérer la professionnalisation des achats de produits de santé dans les hôpitaux publics

Les achats hospitaliers représentent une part majeure des achats de produits de santé. Une partie de ces achats s'appuient sur une tarification CEPS, mais pas la totalité.

Les achats de produits de santé par les établissements de santé correspondent à ~18,8 Md€ (chiffres 2022) d'après les travaux de la mission, qui se décomposent ainsi (hors équipements lourds comptabilisés dans les investissements) :

| En Md€ - 2022 | public | privé | Ensemble |
|---------------------------|--------|-------|----------|
| Médicament - Liste en sus | 4,9 | 2 | 6,9 |
| Médicament retrocession | 2,3 | 0,1 | 2,4 |
| Médicament intra GHS | 1,5 | 1,5 | 3 |
| Total médicament hôpital | 8,7 | 3,6 | 12,3 |
| DM liste en sus | | | 2 |
| DM intra GHS | | | 5,5 |
| Total DM hôpital | | | 7,5 |
| Total PdS | | | 19,8 |

Sous l'impulsion de la DGOS, le programme PHARE permet une mutualisation des achats qui donne des résultats clés financièrement, et a conduit à une professionnalisation des achats reconnue. Toutefois, il semble qu'une nouvelle étape puisse maintenant être franchie, en précisant mieux les complémentarités entre les différents niveaux d'intervention, pour gagner en efficacité économique, mais aussi pour pouvoir déployer des politiques achats avec des objectifs plus nombreux : résilience, soutien au tissu économique local, environnement, ... sans dégrader les objectifs financiers. Nombre de ces points ont déjà fait l'objet de discussions voire de circulaires DGOS, mais les jeux d'acteurs ont conduit à des applications partielles.

Le nouvel équilibre des responsabilités pourrait être par exemple organisé ainsi :

- Etat : orientations stratégiques, impulsion, définition d'objectifs et évaluation, avec un rôle clé de la DGOS, mais aussi des appuis d'autres acteurs comme l'ANAP pour les sujets d'organisation ou l'AIS sur l'innovation ;

- Un ou des opérateur(s) national(aux) chargé(s) des achats et de l’approvisionnement nécessitant des niveaux de mutualisation importants pour atteindre les objectifs fixés (qualité, prix mais aussi sécurisation de l’approvisionnement, décarbonation, innovation, souveraineté, etc.).
- Des opérateurs régionaux chargés
 - De certains segments d’achat plus pertinents à opérer au niveau régional (alimentation, transport,)
 - De l’accompagnement des GHT et autres établissements à faire converger leurs démarches achat vers l’opérateur national : le besoin d’accompagnement de ces établissements ou GHT aux étapes de préparation (quantification) ou suivi d’exécution des marchés nationaux
 - De repérer des fournisseurs locaux pour des achats nationaux (potentiellement en lien avec les DREETS)
 - De faire connaître des informations pertinentes pour les opérateurs nationaux ou d’autres établissements qui proviennent de leur territoire : analyse/évaluation d’un produit de santé, résultats de tests dans les tiers lieux d’expérimentation numérique, etc.
- Un niveau d’achat territorial, au niveau des GHT, pour des marchés nécessitant un traitement local, soit en raison de la spécificité du segment (marchés de travaux), de sa complexité (procédures liées à des travaux de recherche, en lien avec les Universités ou les collectivités territoriales) ou de la nature des activités et/ou d’une équipe interne.

Des liens devraient être organisés entre opérateurs nationaux et régionaux, sachant que les produits de santé auraient a priori vocation à être achetés avec une approche nationale.

Par ailleurs, pour que notamment la massification des achats ne pèse pas sur les entreprises, ce mouvement devrait s’accompagner d’un fort encadrement du nomadisme des établissements entre centrales.

Recommandations

- a. Donner une nouvelle dynamique à l’organisation territoriale du programme achats PHARE (DGOS), en complétant les travaux lancés depuis plusieurs années notamment pour limiter les concurrences inutiles entre centrales. En l’occurrence, cela suppose de redéfinir le rôle des centrales locales (dans les GHT) en les centrant essentiellement sur une mission d’expression des besoins et d’approvisionnement, mais aussi de faire appliquer les règles limitant le nomadisme entre centrales.
- b. Ce faisant les centrales devraient pouvoir s’engager beaucoup plus clairement vis-à-vis des industriels sur des volumes, et lisser les volumes. La question des « achats pour compte », jugée très problématique par les PME, devrait alors quasi disparaître. L’avantage devrait être également une baisse des prix, les industriels ayant plus de visibilité. De façon plus générale, les centrales d’achat nationales devraient alors s’engager sur les sujets d’allotissement, de multi-attribution et d’achat pour compte, comme cela est déjà prévu. Voir recommandation D.6
- c. Inviter les établissements hospitaliers publics à déléguer quasiment tous leurs achats de produits de santé à des centrales (UNIHA, RESA, ou AGEPS) et à ne garder que des capacités de définition des besoins et d’approvisionnement. Aujourd’hui, il semble qu’environ ~50 % des achats de Produits de santé ne passent pas des centrales d’achats dans le public.
- d. Développer avec les centrales d’achats les approches « coût total de possession » voire « valeur totale de possession » qui permettent de prendre en compte des aspects de durabilité, voire de coût total de la prise en charge. Le Danemark a déjà développé des approches de ce type sur des DM, conduisant à accepter des prix plus élevés pour des DM ayant une valeur plus élevée pour le patient sur sa durée de vie (approche *Value Based Procurement*).
- e. Engager plus systématiquement les échanges sur les achats avec l’hospitalisation privée à but lucratif et non lucratif. Diffuser les bonnes pratiques qui semblent d’autant plus nombreuses que certains acteurs se transforment en société à mission. Formaliser dans des chartes les efforts d’achats responsables.
- f. Au niveau national, créer beaucoup plus d’échanges entre les équipes DGOS/PHARE, DGE, CEPS, AIS, ANAP, etc. Développer le cas échant des systèmes d’information *ad hoc* permettant les échanges (par exemple sur les tarifs CEPS et ceux de la liste « COLL » pour les prix obtenus par les établissements en intra GHS) et permettant des gains administratifs (coûts cachés de suivis des changements de prix par les établissements de soins par exemple).

- g. Développer les capacités d'analyses sur la base ATIH, à la fois en exploitant mieux la base (probablement en la croisant avec d'autres) et en augmentant sa profondeur. Les analyses pourront être utilement partagées avec le CEPS.

D. Pour prendre en compte les enjeux environnementaux dans la régulation

Les analyses sur l'impact environnemental du secteur de la santé en général montrent un poids relatif considérable des produits de santé (cf. section I paragraphe 8).

Aussi, il apparaît comme urgent de se saisir des leviers accessibles pour diminuer l'impact environnement et notamment CO2 des Produits de santé. A noter que les sujets « biodiversité » et « eau » sont probablement au moins autant concernés que le CO2. Dans la chaîne de production, les principes actifs (EPI) sont très clairement concernés.

La mission en a identifié au cours de ces travaux plusieurs leviers qui devraient être activement travaillés et que la durée de mission ne permettait pas de creuser.

La mission souligne toutefois le risque d'une dérive qui consisterait à faire prévaloir les préoccupations écologiques sur l'intérêt des patients. A titre d'exemple, le « guide des bonnes pratiques de la dialyse verte », publiée par la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT)⁶⁸, qui prévoit notamment de « réduire le débit de dialysat lors du traitement » dans un objectif de réduction de la consommation d'eau a priori sans études préalables, est un peu inattendu : il est évident que les nouvelles pratiques doivent être intelligemment encadrées pour que ne jamais risquer de perdre de vue l'intérêt supérieur des patients.

Mesure D.1 – Intégrer systématiquement les enjeux environnement (CO2 mais aussi biodiversité, eau, ...) dans toutes les procédures pertinentes

Recommandations

- Faire connaître l'impact environnemental des produits de santé afin de responsabiliser sur les patients et les prescripteurs, dans le cadre des campagnes à venir sur le bon usage (voir mesure B.3). Travailler en même temps les messages sur la destruction/le cycle de vie des produits de santé (dont leurs emballages), en intégrant les industriels et les pharmaciens et l'ensemble des acteurs (établissements de soins, établissements médico-sociaux, ...)
- Continuer à mobiliser les établissements de soins et médico-sociaux sur les sujets de produits de santé. Organiser la diffusion de bonnes pratiques, y compris entre public et privé (cf. actions notamment de l'ANAP). Mobiliser les centrales d'achats publiques qui peuvent apporter des outils, du savoir-faire, des analyses, ...
- Rappeler la prise en compte des enjeux environnementaux ne doivent en aucun cas avoir pour conséquence de dégrader la qualité et la sécurité des soins et qu'en tout état de cause, l'intérêt des patients prévaut sur les approches écologiques.
- Bien intégrer les enjeux *green* dans les négociations communautaires sur les Produits de santé. Faire connaître les textes existants, par exemple la directive CSRD (*Corporate Sustainability Reporting Directive*) qui, par définition, concerne les entreprises de production ou de service du secteur santé, et conduit à une obligation de partages de nombreuses informations sur les sujets environnementaux et sociaux/sociétaux

⁶⁸ https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/SFNDT_guide%20complet-VF-HD.pdf

- [Dans le cadre de la révision des directives produits de santé, travailler avec d'autres pays à étendre les inspections ANSM à l'étranger et notamment en Asie aux sujets environnement et pas seulement sécurité sanitaire] voire mesure D.5

Mesure D.2 – Développer l'utilisation de critères environnement dans la fixation des prix des produits de santé

Recommandations

- Confirmer l'importance de développer les critères RSE et notamment environnement dans les leviers Achats hospitaliers (publics mais aussi privés)
- Intégrer les sujets environnement dans les approches CEPS, notamment en confiant une enveloppe de « Crédits Green », qui pourraient être une poche de Crédits CSIS. Financer cette poche par les crédits PIA/France 2030 dédiés à l'Industrie verte » (~5 % des 4Md€ annoncés, soit 200 M€). Construire avec tous les acteurs les grilles adaptées aux enjeux qui intègrent également les sujets de packaging et logistique. La mission considère cette piste comme plus adapté au besoin d'envoyer des signaux pour la transition que l'utilisations des coefficients de majoration (actuellement employé pour les TOM, l'Ile-de-France et la Corse).
- Bien utiliser les réglementations et labélisations actuelles avant d'imposer de nouvelles obligations aux entreprises, beaucoup d'obligations de *reporting* étant déjà prévues notamment par des directives communautaires (ex : CRDS)

Mesure D.3 – Prendre en compte les enjeux environnement dans les activités de distribution logistique

Recommandations

- Intégrer rapidement les sujets *green* dans les discussions avec les pharmaciens et les grossistes. Lancer une étude type « logistique du dernier kilomètre » des produits de santé, pour mieux appréhender les impacts environnement de la distribution actuelle. Approfondir le coût CO2 de règles comme les deux passages par jour et les livraisons en vente directe.

Mesure D.4 – Favoriser la réutilisation des DM

La mission n'a pas eu l'opportunité d'approfondir ce sujet et ne doute pas que d'autres ont pu le faire. Elle est consciente que l'articulation entre certification et réutilisation pose des questions juridiques et logistiques complexes. Elle souligne, comme beaucoup d'autres, l'urgence à agir et le côté exemplaire et lisible de certaines actions (comme la réutilisation des béquilles).

L'attention de la mission a également été attirée sur le fait que les réalisations des DM dans le champ vétérinaire est un sujet qui mérite d'être creusé.

Recommandation

- Développer la réutilisation des DM, et pour cela continuer à travailler sur les différentes dimensions : enjeux réglementaires (dont assurantiels), organisation/logistique, gestion du changement des habitudes, etc., dans une logique bien sûr d'économie circulaire
- Examiner les freins réglementaires à la réutilisation de certains DM à des fins vétérinaires

Mesure D.5 – Travailler avec d'autres pays européens sur une extension des audits de l'ANSM sur sites hors Europe à des sujets environnementaux, avec des coordinations des décisions d'actions en cas de manquements

De nombreux industriels ont délocalisé au fil des années leurs activités de production de principes actifs en Asie. La principale raison semble être la différence de coûts liés aux contraintes environnementales. L'ANSM et les agences équivalentes en Europe ont actuellement un droit d'inspection sur les sujets de qualité de la production. Cette mission pourrait être élargie aux questions environnementales (voire sociales), et une coordination entre agences construite sur les décisions à prendre en cas de non-respect des règles environnementales sur des sites de production hors Europe. Une telle orientation semble être prévue dans la révision de la Directive Médicaments.

Recommandation

Echanger avec les pays membres de l'UE sur une évolution des inspections sur site en dehors d'Europe qui intègre des sujets environnementaux (voire sociaux). Une telle orientation pourrait faciliter les actions de relocalisation des activités de produits de santé en Europe.

Mesure D.6 – Accélérer la dimension « achats durables » des achats hospitaliers (intégration des nouveaux enjeux de résilience, écologie, PME, ...)

L'achat hospitalier représente potentiellement un puissant levier pour orienter favoriser des productions ayant des externalités positives : PME et ETI, produits « made in Europe », produits éco-responsables,

En même temps, la politique achat, dans le public comme dans le privé, est toujours légitimement perçue comme un levier d'optimisation de la dépense, la professionnalisation et la massification des achats pouvant apporter des réductions unitaires allant de 15 à 40 %. Surtout, la professionnalisation doit permettre d'acheter mieux, et parfois d'acheter moins en retravaillant de façon systématique la pertinence des achats.

Côté public, le programme PHARE sous la responsabilité de la DGOS, la structuration de centrales d'achats (avec UNIHA, RESAH, la centrale de l'APHP, et des centrales dans les GHT) ont apporté des gains considérables, mais avec quelques inconvénients majeures : augmentation des achats venant de pays à bas coûts, structuration et calendriers des appels d'offre qui défavorisent les PME malgré des instructions déjà anciennes sur l'allotissement, perte de capacité à faire des arbitrages « qualité » à cause de la chaîne de décision, etc.

Vus les montants en jeu, il paraît utile de travailler d'urgence les leviers identifiés par la mission, sachant qu'une partie avait déjà été identifiés dans les travaux de France 2030 (ce qui avait conduit à la circulaire DGOS PHARE de mai 2022 ⁶⁹).

Recommandations

- a. Monter avec les centrales d'achats du secteur public, voire en intégrant le secteur privé, une mise en commun des données sur les fournisseurs, notamment les fournisseurs européens que l'on souhaite soutenir par une politique achat sophistiquée. La DGE, BPI, l' AIS ou encore le CEPS pourraient être associés au travail de cartographie. Pour les familles d'achats pour lequel cela est pertinent, les centrales pourraient utiliser un équilibre des poids respectifs des critères prix et autres tel que permis par la circulaire DGOS du 24 mai 2022.

⁶⁹ Instruction n° DGOS/PHARE/2022/149 du 24 mai 2022 relative aux mesures achats en lien avec le Plan Innovation 2030

- b. Confirmer les autres orientations de la circulaire DGOS du 24 mai 2022 : allotissement, caractère multi-attributaire, possibilité de répondre en consortium, limitation des abus des « achats pour compte », fixation d'un délai minimal entre la notification du marché et le début effectif du marché, formation des acheteurs, ...
- c. Accélérer le développement des critères environnementaux. La règle consistant à avoir ~20 % des critères liés à la RSE (social et environnemental) est potentiellement un levier important. S'il est vrai qu'il n'y a pas aujourd'hui de labels garantissant les engagements RSE des entreprises du secteur, il semble à la mission qu'il faut quand même avancer, et utiliser les données existantes, ce d'autant que les fournisseurs de plus de 250 salariés vont être rapidement soumis à des reportings extra-financiers (directive CRDS) et pour certains le sont déjà.

Mesure D.7 – Accélérer la capacité à faire des achats innovants dans les établissements de soins, renforçant ainsi la cohérence avec les approches et financements France 2030

L'achat public est un passage quasi obligé pour les jeunes entreprises innovantes (start-up et ETI) souhaitant se développer dans le monde de la santé. Les centres hospitaliers constituent des références fortes, valorisables auprès de financeurs, et peuvent permettre d'accéder à un réseau constituant un gain de temps considérable. Par ailleurs, les quelques mois précédant l'arrivée sur le marché pour une innovation sont particulièrement critiques pour l'entreprise qui la développe. En effet, les financements levés plus tôt dans le cycle de la solution sont à ce stade parfois presque épuisés ; pour l'entreprise, c'est alors une course contre la montre et toute semaine gagnée est primordiale. Pour les établissements de soins également, l'intérêt est essentiel : la captation des innovations constitue un enjeu d'attractivité pour les équipes et les patients.

La circulaire DGOS de mai 2022 a déjà souligné l'importance de mettre en place les outils et organisations facilitant les achats innovants, et les centrales d'achats sont sensibilisées voire mobilisées.

Par ailleurs, il existe différentes expérimentations intéressantes (les CHU de Lille et Rouen ont été cités) et des outils et financements de France 2030 particulièrement pertinents, notamment les Tiers lieux d'expérimentation dont beaucoup sont dans des CHU.

Il est majeur notamment pour le tissu des jeunes entreprises innovantes que les efforts existants

- soient structurés, valorisés et que les bonnes pratiques soient diffusées,
- soient accompagnés d'une articulation avec les enjeux de collectes de données
- soient l'occasion de travaux de coopération entre les administrations (avec implication de la DGE), les établissements de soins, les acteurs privés dont les fonds d'investissement

Il convient donc à présent d'aller plus loin pour faciliter le déploiement de solutions innovantes ne pouvant pas entrer, à court ou moyen terme, dans les cadres de financement existant au sein des établissements de santé. Pour franchir une nouvelle étape dans la mobilisation de l'achat public, François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention et Roland Lescure, ministre de l'Industrie, ont ainsi récemment annoncé avec l'AIS, le lancement d'un plan pilote (sur un nombre très limité de solutions innovantes) mobilisant du budget France 2030 pour faire des achats un vecteur d'accélération de nos champions français au sein des établissements de santé. Ce pilote s'inscrit dans la poursuite des travaux qui ont été menés dans ce domaine depuis plusieurs années, notamment pas la DGOS, et devra être poursuivi pour répondre au mieux aux besoins identifiés au sein des établissements de santé.

Recommandations

- a. Confirmer les orientations de la circulaire DGOS du 24 mai 2022 relative notamment aux clauses permettant du gré à gré sur les achats très innovants en dessous d'un certain seuil. Par ailleurs, les expériences en la matière (CHU de Lille et Rouen notamment, avec des poches de financement dédiés aux achats innovants) devraient être diffusées et mieux connues. Elles semblent avoir en commun un travail coopératif entre les

achats et des services hospitaliers pour une évaluation de médicaments ou DM innovants qui font l'objet de pré-commandes.

- b. Construire le réseau permettant de faciliter la cohérence des approches Next120 / French tech avec les tiers lieux d'expérimentation numérique, et les politiques achats
- c. Mobiliser le levier de l'achat public comme vecteur de diffusion des innovations et comme outil complémentaire de celui des subventions dans le cadre du plan innovation santé France 2030, piloté par l' AIS

E. Pour des évaluations et fixations des prix des Produits de Santé plus dynamiques et plus proches de la « la vie réelle »

Les médicaments et les dispositifs médicaux remboursés par l'assurance maladie obligatoire font l'objet d'une prise en charge solidaire qui fait logiquement peser de nombreuses obligations sur les professionnels et sur les autorités sanitaires.

Les entretiens menés par la mission comme des rapports existants soulignent l'importance de continuer à adapter ces obligations pour tenir compte des évolutions médicales, technologiques et économiques, notamment des potentialités du *data management*. Deux des points clés de ces évolutions sont certainement l'augmentation de la diversité des produits de santé (avec la question de savoir si les règles sont bien adaptées à certains nouveaux produits), et la mondialisation d'une partie des acteurs industriels (dont les stratégies sont plus mondiales que par pays, ce qui change les négociations).

Nous proposons dans cet objectif plusieurs mesures pour améliorer l'efficacité de la régulation en fonction du cycle de vie des produits de santé :

- Au stade de la 1^{ère} évaluation des produits de santé, en modernisant les dispositifs d'évaluation médico-clinique et médico-économique et en ajustant les dispositifs d'accès précoce ;
- Lors de la fixation des prix et de leur inscription au remboursement, en revoyant les modalités de négociation et en redéfinissant certains critères ;
- Au cours du cycle de vie des produits en veillant à des réévaluations plus rapides ;
- Et dans quelques situations particulières.

1) Une évaluation modernisée de façon générale, et ajustée pour les accès précoces

Mesure E.1 – Renforcer la place des cliniciens dans les différentes procédures d'accès au marché, notamment dans les procédures HAS

Les entretiens et les rapports soulignent tous l'importance d'avoir plus de cliniciens dans différentes procédures et commissions, en complément des gestionnaires ou des méthodologistes, notamment dans des disciplines comme la pédiatrie ou la psychiatrie. Les commissions sont composées de nombreux cliniciens mais les critères d'analyse pour l'absence totale de liens d'intérêt amènent à priver les commissions d'une forme d'expertise pourtant nécessaire.

Recommandation

De par l'arrivée importante de produits de santé innovants, qui peuvent remettre en cause les méthodes éprouvées, s'appuyer plus encore sur les cliniciens, y compris en auditionnant ceux qui ont des liens d'intérêt avec les acteurs dans les conditions prévues par les textes, pour faire évoluer, avec les mêmes garanties de rigueur, les méthodes d'évaluation des produits de santé dans ce nouveau contexte

Mesure E.2 – Créer une procédure d'évocation des décisions de la CT auprès du Collège de la HAS

A de nombreuses reprises au cours des auditions ont été évoquées les situations de décisions de CT qui semblaient priver les patients de traitements rendus accessibles dans d'autres pays qui ressemblent à la France, suis à des ASMR V.

La mission pense qu'il serait intéressant de travailler sur un dispositif d'évocation des décisions de la CT auprès du collège des membres de la HAS, soit en auto-saisine, soit sur demande des associations des patients ou de sociétés savants. Il semblerait que ce type de dispositifs existait il y a quelques années.

Recommandation

Construire un dispositif d'évocation des décisions de CT auprès du Collège de la HAS en particulier pour examiner des situations de décisions d'AMSR V, sur demande d'associations de patients, de sociétés savantes, ou éventuellement par auto-saisine. L'objectif de ce nouveau dispositif serait d'avoir les meilleures décisions possibles, y compris lorsque les produits sont très innovants.

Mesure E.3 – Rendre plus lisibles et cohérents les différentes procédures, ce qui passe certainement par mieux prendre en compte la diversité des produits de santé

Les concepts et classifications, avec la méta - distinction entre médicaments et dispositifs médicaux ont été pensés il y a une vingtaine d'année. Ils fonctionnent encore grâce à une grande capacité d'adaptation du dispositif à des situations particulières. Mais le mode de construction aboutit à un dispositif très complexe, maîtrisé par un nombre réduit d'acteurs. Quasi toutes les entreprises soit développent en leur sein des équipes *réglementaires* soit se font assister de cabinets spécialisés, soit les deux. Il pourrait être bénéfique pour tous les acteurs, y compris les acteurs publics,

- De mieux « poser » les différentes catégories de produits, notamment en isolant
 - Pour les médicaments ceux qui sont pour des maladies rares ou des maladies ultra-rares (très rarement rentables pour les industriels), les médicaments pédiatriques ou encore les produits dérivés du sang, ou d'autres avec des spécificités
 - Pour les DM les catégories et les spécificités des chacune, notamment dans leur intégration dans le parcours de soins. Pendant la mission, nous avons notamment remarqué la spécificité des services à domicile, des logiciels LAP et LAD ou encore des produits qui concourent à l'alimentation des malades par sonde.
- De rendre plus lisibles les procédures d'accès précoce, en confirmant – si l'administration est d'accord avec la proposition de la mission – que la liste en sus et le RIHN ne sont pas des accès précoces temporaires, même s'ils concourent à financer l'innovation
- De s'assurer que les lieux de prise en charge (hôpital soins aigus, HAD, hôpital psychiatrique, SSR, Ehpad, domicile, ...) et les changements de lieux au cours d'un parcours, n'ont pas d'effet pervers dans la prise en charge produits de santé (sachant qu'ils peuvent en avoir sur le reste à charge d'hébergement).

Dans cette perspective, il semble important que les dispositifs numériques (télésurveillance par exemple) soient intégrés dans le panorama et, par ailleurs, intégrés dans le périmètre des autres produits, en relevant du CEPS pour la négociation de prix (cf. recommandation G.2).

Recommandations

- a. Travailler à rendre plus lisibles les procédures alors qu'il y a maintenant des dizaines de catégories de DM, et des situations très différentes dans le médicament. De plus les frontières entre catégories se floutent avec le numérique et/ou les produits se combinent en des nouveaux objets difficiles à réguler. Voir notamment les propositions liste en sus, RIHN, LAP/LAD (recommandations E.3, E.4, F.2, F.3, F.4, F.5)
- b. Anticiper l'arrivée de produits mixtes (Médicament et DM, ou avec deux principes actifs appelés aussi « combo ») et toutes les innovations qui sont déjà au stade d'essais cliniques et/ou de brevets, pour faciliter l'arrivée de l'innovation.

Mesure E.4 – Revoir le fonctionnement de la "liste en sus", tout en étant évidemment conscient des enjeux financiers

La liste en sus est un système qui permet de financer l'innovation pour les médicaments et les dispositifs médicaux onéreux à l'hôpital (MCO, HAD, SSR) dont le financement ne peut être assuré par les GHS en raison de leur coût et de la dispersion au sein de groupes de malades trop différents. Elle représente ~14% du total des dépenses (cf. graphique 1), mais a un taux de croissance préoccupant du point de vue des financeurs.

Plusieurs difficultés - dont certaines déjà largement pointées par le rapport de Jean-Marc Aubert suscitée - ont été relevées par la Mission au cours de ses auditions :

- Le premier problème est l'appréciation du caractère innovant au travers de l'ASMR et/ou de l'ASA, ce qui conduit à exclure des innovations incrémentales en termes de qualité de vie pour les patients ou d'organisation des soins (ayant reçu une ASMR ou ASA V) de la liste lorsqu'il n'y a pas de comparateur inscrit.

Aussi, lorsqu'un médicament ou un DM n'est pas inscrit sur la liste en sus, l'accès pour les patients n'est pas identique partout sur le territoire, en fonction de la capacité des hôpitaux à acheter, sur leur propre budget, les produits correspondants. L'exemple du Nulojix (Belatacept), médicament indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (qui améliore la fonction du rein greffé de l'ordre de 30 %, permet l'allongement de la survie du greffon d'au moins deux ans, mais aussi de la survie du patient), est en ce sens illustratif. Ayant reçu une ASMR IV en 2011, pris en charge en cas de rétrocession depuis 2020 mais exclu de la liste en sus jusqu'en 2023, le médicament est, pendant plusieurs années, resté à la charge des hôpitaux, dont beaucoup ont refusé le financer.

- Le rationnel permettant de radier les produits n'est pas compris et les acteurs concernés (fabricants et professionnels de santé prescripteurs mais également patients) ne comprennent pas les décisions des administrations. En particulier :
 - Pour les médicaments, les exemples sont particulièrement parlants dans le secteur de l'oncologie et des maladies rares, parce qu'il n'existe que 2 GHS pour l'injection de chimiothérapies ou immunothérapies, donc le critère de dispersion au sein du GHM n'est jamais rempli. Dès lors seul le critère prix entre en compte (est-il inférieur ou supérieur à 30 % du GHS ?) et crée un effet seuil délétère, qui a été amplifié par les mesures de revalorisations salariales du Ségur de la santé début 2023.
 - Pour les dispositifs médicaux également, l'essor de la médecine personnalisée va conduire le critère de dispersion dans le GHM à devenir plus rare, au profit du seul critère prix, avec pour conséquence un effet seuil
- Les décisions de réintégration se font presque sans concertation avec les parties prenantes (hôpitaux, sociétés savantes, laboratoires, patients) et ne permettent donc pas d'être préparées en amont, notamment pour assurer la continuité des soins.
- Les choix récents de réintégrer les produits sans intégrer la masse financière dégagée aux tarifs correspondants ont ainsi été considérés comme particulièrement incompréhensibles, car contraires à la

définition initiale de la liste en sus et ne permettant pas à la plupart des établissements d'assurer la poursuite de traitements pourtant considérés comme indispensables.

Tout ceci conduit la mission à penser que le rythme de radiations de la liste en sus a vocation à ralentir alors que le rythme d'inscriptions va se maintenir, voire accélérer. Cette liste avait déjà une croissance dynamique, et risque donc de voir sa croissance s'accélérer. Il serait important de partager les perspectives pour mieux les gérer.

Les produits inscrits sur la liste devraient cependant particulièrement faire l'objet d'un suivi régulier des consommations (volumes et adéquation de la prescription aux indications de l'AMM) et d'une réévaluation régulière, en vue d'ajuster les recommandations de bon usage et les prix (voir aussi recommandation E.15). Un panel de CHU/CLCC pourrait être mobilisé pour approfondir les analyses de l'ATIH et mettre en place un suivi effectif des recommandations de bonne pratique en lien avec la HAS, l'Inca et les sociétés savantes.

Recommandations

La mission pense qu'il est indispensable de redéfinir le rôle et les conditions d'entrée / sortie de la liste en sus, à l'heure de la médecine personnalisée et de l'arrivée de nombreuses innovations, et alors que les dépenses dans l'enveloppe progressent très rapidement. Les décisions de l'hiver 2023 avec suppression de produits de la liste en sus sans réintégration dans les GHS, l'ensemble avec des délais très court, sont loin des bonnes pratiques.

Le sujet est délicat, et toute évolution suppose de bien anticiper les effets. Aussi, la mission recommande de mettre en place un groupe de travail avec les administrations concernées (DGOS, DSS, ATIH, CNAM, INCA), les représentants des établissements de soins et des prescripteurs (représentants de COMEDIMS), en associant les associations de patients et les industriels, pour, d'ici le 1^{er} février 2024 :

- a. Faire un RETEX complet sur les décisions de radiation de la campagne tarifaire 2023
- b. Remettre à plat la doctrine de la liste en sus (critères d'inscription / radiation) et la méthodologie de concertation avec les parties prenantes, notamment probablement nuancer le caractère « innovant » des produits de la liste en sus
- c. Définir un programme de travail avec l'ATIH de manière à avoir un suivi régulier des consommations sur la liste en sus (pertinence des prescriptions) et s'appuyer sur un panel de CHU/CLCC pour renforcer les recommandations de bon usage et leur suivi.
- d. Poser les bases pour réfléchir aux options pour une bonne articulation entre la liste en sus et les futures tarifications au parcours.

Mesure E.5 – Repositionner le RIHN en redéfinissant les principes

Le RIHN est une liste décrite de la façon suivante : « L'inscription sur la liste RIHN est conditionnée à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider l'efficacité clinique et l'utilité clinique et médico-économique de ces actes innovants. Ces données faciliteront leur évaluation ultérieure par la haute autorité de santé (HAS), en vue d'une prise en charge par la collectivité, qu'elle soit de ville (NABM, CCAM) ou hospitalière. » Le RIHN est donc un mécanisme de prise en charge pour les actes de biologie ou d'anatomopathologie qui :

- présentent un caractère innovant
- sont décrits sous forme d'acte global
- peuvent, s'il sont prescrits en établissement de santé, être financièrement pris en charge de manière transitoire au titre de la dotation de la MERRI G03
- font théoriquement l'objet d'un recueil prospectif et comparatif de données cliniques ou médico-économique
- sont dispensés de l'obligation d'accréditation.

Le système du RIHN au départ pensé comme un système temporaire et dérogatoire s'est inscrit dans un temps long. Les travaux qui permettraient de sortir les actes et de les insérer dans le droit commun sont impossibles

dans la quasi-totalité des cas, faute de données attendues pour les évaluer (alors que ces collectes étaient prévues semble-t-il) : les actes sont donc reconduits dans le système de façon quasi systématique. Une décision du plan France Santé 2030 a prévu de relancer le travail d'évaluation, ce qui est évidemment important. Toutefois, les enjeux notamment en termes de médecine personnalisée, semblent mériter un travail approfondi avec des cliniciens pour avoir une approche globale et pas seulement réglementaires des actes associés à la liste RIHN.

Le système tel qu'il est pose en effet différents problèmes :

- L'augmentation du nombre de biomarqueurs à tester en oncologie et de tests inscrits sur les listes, l'augmentation du nombre de centre effecteurs, mais aussi le très faible nombre de contrôle sur la pertinence et le codage des actes en question entraîne mathématiquement une baisse du taux de remboursement, une hausse des délais de remboursement, et des inégalités entre établissements publics et privés.
- Du côté de l'évaluation, le manque de données ne permet pas à la HAS d'évaluer selon les standards qu'elle s'est fixé. De plus, le temps nécessaire à l'évaluation et à la tarification d'un acte se compte parfois en années, ce qui est évidemment un problème à l'heure où de nombreux tests arrivent sur le marché, notamment en oncologie., avec la promesse de mieux cibler les thérapies, entraînant une meilleure prise en charge, et souvent des économies pour les organismes payeurs.

Recommandations

- Faire une première évaluation du respect des obligations sur les collectes de données des produits du RIHN, et travailler les conditions matérielle et logistiques pour corriger cette dimension à l'avenir
- Réunir un groupe d'expert biologistes et médecins pour préciser, par grande famille, la place des actes présents sur la liste RIHN (rôle dans le diagnostic, le choix des traitements, ...) et réfléchir aux risques de dérapage des volumes. Ces travaux pourraient utilement alimenter les évaluations lancées par la HAS.
- A plus moyen terme, définir de nouvelles règles sur les entrées et sorties de la liste RIHN
- Veiller à bien inclure les différents acteurs : prescripteurs, établissements de soins, associations de patients, SIDIV, LEEM, ...

Cette mesure est à lier avec le sujet plus général de l'évaluation et de la tarification des actes professionnels (Mesure E.6)

Mesure E.6 – Mieux intégrer les critères médico-économiques (EME) et la qualité de vie dans les évaluations et la fixation des prix

Concernant l'évaluation médico-économique

Créée en 2008 la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) contribue par ses productions « à ce que la dimension d'efficacité ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels ».

Actuellement, l'évaluation médico-économique (EME) effectuée par la CEESP est réservée aux médicaments ou dispositifs médicaux qui revendiquent une innovation de rupture (ASMR ou ASA revendiquée de I à III) avec un impact significatif sur les dépenses publiques (seuil HAS = 20M€ HT de chiffre d'affaires à deux ans de commercialisation) en primo-inscription et pour les extensions d'indication.

Récemment une expérimentation permet aux dispositifs médicaux numériques revendiquant une ASA I à IV et un impact sur l'organisation des soins de présenter un modèle d'impact budgétaire pour évaluation et soutien de leurs revendications à la CEESP.

Deux types d'évaluation sont aujourd'hui possibles et se complètent :

- L'évaluation de l'efficacité d'un produit via la production d'un modèle médico-économique dont le principal critère de sortie est le Ratio différentiel coût-résultat (RDCR) mais aussi de façon non intuitive : l'attestation de la qualité méthodologique du modèle par la Commission attribuant notamment des réserves méthodologiques et des incertitudes globales majeures aux dossiers ;
- Le modèle d'impact budgétaire (BIM) qui permet de définir le coût global selon la perspective de l'Assurance Maladie.

En pratique, la HAS traite une vingtaine de dossiers par an, qui concernent quasi exclusivement des médicaments. Ainsi, en 2021, 26 avis économiques ont-ils été rendus pour 22 médicaments et 4 dispositifs médicaux susceptibles d'être innovants et d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Lorsqu'il n'écarte pas les avis pour cause de réserve méthodologique majeure, le CEPS a indiqué à la mission que ceux-ci lui étaient utiles pour déterminer, pour certaines classes thérapeutiques, des « points de dominance » pour éclairer les négociations en établissant notamment un plancher de négociation. Vu les ASMR octroyées (entre II et IV), l'impact se situe essentiellement sur le prix net (négociation de remises) et les modèles ne sont pas mis à jour sur la base de ces prix nets.

D'autres acteurs auditionnés, et notamment les industriels, estiment que les avis de la CEESP alimentent peu la décision publique, alors que l'innovation s'accélère sur le médicament et le DM en transformant la prise en charge du patient à des conditions de prix parfois très élevées : ses décisions reposent principalement sur les questions de méthode scientifique et non économique.

La mission note par ailleurs que ces rapports pourraient également servir à la puissance publique (HAS et/ou CEPS et/ou CNAM), pour prendre en compte les zones d'incertitude mises en lumière par les rapports de la CEESP et prioriser les évaluations en vie réelle ou les actions de maîtrise médicalisée à mettre en œuvre.

La mission note toutefois plusieurs limitations au champ actuel de l'évaluation médico-économique :

- Le fait que ces évaluations soient limitées à la primo-inscription et aux extensions d'indication mais pas au renouvellement prive le CEPS d'informations utiles pour la renégociation du prix au fur et à mesure du temps
- Le fait que ces évaluations soient limitées aux ASMR I à III revendiquées prive le CEPS d'agir sur les innovations incrémentales
- Le plafond fixé exclut de fait quasiment tous les dispositifs médicaux, alors même que ces produits de santé ont un impact fort sur l'organisation des soins. Typiquement, un dispositif médical peut avoir un modeste impact sur le plan clinique, mais profondément changer l'organisation des soins ou la qualité de vie des patients (ex : capteurs de mesure de glycémie en continu vs dextro). La mission est unanime sur le fait que ces impacts devraient être pris en compte dans le prix du dispositif médical, et estime que l'évaluation médico-économique serait un outil pour ce faire.
- La déconnexion entre la CEESP, d'une part, et les Commissions d'évaluation clinique (CT/CNEDiMTS) d'autre part, n'incite pas les commissions d'évaluation clinique à prendre en compte les retours de la CEESP (notamment sur les zones d'incertitude).
- L'utilisation très limitée du CEPS des avis d'efficacité en raison de l'attribution d'un trop grand nombre de réserves méthodologiques majeures et faute de disposer de l'ensemble des compétences lui permettant de refaire tourner les modèles ou d'aller plus loin sur les argumentaires de négociation de prix avec les entreprises en capacité d'instaurer un dialogue autour des RDCR nets.
- Le pilote proposé pour les impacts budgétaires ne concerne qu'une toute petite partie des DM (ceux numériques exclusivement) et pourrait être étendu à l'ensemble des DM revendiquant une ASA I à IV et volontaires pour tester le dispositif, si toutefois la façon dont le CEPS souhaite utiliser les modèles d'impact budgétaire était clairement établie notamment dans l'accord cadre.

Concernant les autres critères d'évaluation des dossiers, notamment la qualité de vie ou les impacts organisationnels

Actuellement, la qualité de vie du patient n'est pas, ou peu, prise en compte dans l'évaluation clinique par la CT ou la CNEDiMITS, ce qui fait qu'elle ne peut pas être prise en compte par le CEPS dans les négociations de prix.

Malgré quelques positions très encourageantes de la HAS ces dernières années (axe stratégique 2019-2024 pour « Faire de l'engagement des usagers une priorité » (juillet 2021), feuille de route pour « Renforcer l'engagement des usagers dans l'évaluation des technologies de santé » (juillet 2021), article « Recueillir le vécu des patients pour optimiser la qualité des soins » (juillet 2021), « Questionnaire d'expérience patient pour l'expérimentation 'Païement à l'épisode de soins pour des prises en charge chirurgicales' » (avril 2022), « Développement d'un indicateur d'expérience patient sur l'hygiène des mains » (avril 2023)) et la place de plus en plus prégnante des patients dans le processus d'évaluation, ce critère n'est pas encore suffisamment évalué dans les études cliniques et les données semblent parfois insuffisantes. Les industriels doivent faire progresser les critères de jugement hiérarchisés dans leurs études cliniques, et faire appel à des échelles de qualité de vie validées. Du côté de l'évaluation, le degré d'exigence concernant les données cliniques relatives à la qualité de vie est parfois inadapté à la réalité de terrain et aux capacités de recueil de données alors que l'impact est évident (Ex : poches de stomie jetables dans les toilettes) et ces éléments gagneraient à pouvoir être valorisés de façon pragmatique et documentée. Le cycle actuel où les données sont considérées comme trop peu qualitatives par la HAS n'encourage pas les industriels à investir dans ce type de recueil et ne permet pas l'émulation collective autour de ce paramètre clé.

Concernant l'impact organisationnel, ce dernier est actuellement considéré en tant que critère de l'amélioration du service attendu pour les dispositifs médicaux. Ce critère pourrait être envisagé également dans le cadre des évaluations de la commission de la transparence pour les médicaments, en tant que composante de l'amélioration du service médical rendu.

Mais plus encore, pour les dispositifs médicaux et particulièrement dispositifs médicaux numériques, l'apport clinique s'il est souvent essentiel n'est toutefois ni le seul, ni parfois, celui qui apporte le plus au système de soins, aux professionnels de santé et aux patients. En effet, réfléchir à la possibilité de fonder l'évaluation de la valeur du dispositif médical sur son impact sur la qualité de vie du patient ou du soignant (de l'utilisateur en général) semble réellement nécessaire à l'heure également où le numérique doit prendre toute sa place dans le suivi des patients.

Recommandations

- a. L'EME fait partie des critères légaux de fixation de prix et un article de l'accord-cadre médicament énonce que les deux parties doivent rechercher pour certains produits les conditions de l'efficience. Or, le CEPS n'en fait qu'un usage limité. Il faut renforcer cet usage de façon opérationnelle. Pour cela, le CEPS doit pouvoir s'appuyer dans le courant de négociation du prix d'un produit sur les résultats de l'EME (« ratio différentiel coût-résultat ») calculés sur le prix net en discussion pour ce produit et sur les prix nets des comparateurs du produit ou les prix nets d'autres produits de référence. A cet effet, il conviendra de veiller à ce que les échanges de données entre le CEPS et la HAS permettent de faire tourner des modèles qui intègrent les remises. Clarifier si besoin les bases réglementaires.
- b. Concernant la prise en compte de la qualité de vie ou des impacts organisationnels, la mission considère qu'il y a un besoin d'une vraie mobilisation pour changer de trajectoire, et créer les conditions pour que les industriels investissent dans les études ad hoc, sachant que l'administration saura utiliser les travaux couteux entrepris si les résultats sont probants.
- c. Dans ce contexte, et pour avancer dans la concertation sur ces sujets complexes et techniques, la mission recommande de monter un groupe de travail avec les administrations concernées (notamment HAS, AIS, EPS, DGS, DGOS et DSS), les industriels (LEEM, SNITEM) et les représentants des patients, voire des représentants ou experts donnant la voie des prescripteurs et établissements de santé, qui rendra ses conclusions au plus tard le 1^{er} février 2024 et qui traitera notamment les sujets suivants, en prenant en compte les contraintes de ressources de la HAS et les priorités d'utilisation de l'évaluation :

* Concernant le diagnostic, faire le bilan de l'usage des **évaluations médico-économiques** et **clarifier / redéfinir les objectifs de ces évaluations**, en s'inspirant de ce qui existe dans d'autres pays dont la Grande-Bretagne, pour pouvoir ensuite déterminer qui doit être la structure en charge de l'évaluation médico-économique, son champ et ses critères d'évaluation. En particulier, traiter les sujets suivants :

- Envisager de confier l'évaluation médico-économique à d'autres acteurs, qu'il s'agisse du CEPS (principal utilisateur des avis actuellement) ou à des structures publiques de recherche comme le fait le NICE au Royaume-Uni.

- Clarifier le champ de l'évaluation médico-économique : primo-inscription vs réévaluation ; ASMR/ASA revendiqués (I à III vs IV, voire V) ; plafond de dépense (par exemple, réserver les EME pour ASMR I-III revendiqués aux dépenses de plus de 100M€ pour concentrer davantage de ressources sur les innovations incrémentales ayant un impact sur l'organisation des soins) ; prévoir la possibilité de faire une étude plus légère de type analyse d'impact budgétaire.

* Concernant les évaluations CT/CNEDIMTS :

- Préciser comment prendre mieux en compte l'expérience du patient (PREMS/PROMS) dans l'évaluation médico-clinique des médicaments et dispositifs médicaux

- Pour les dispositifs médicaux et particulièrement dispositifs médicaux numériques : étudier la possibilité de modifier les critères du SA et de l'ASA pour faire une véritable place à l'innovation organisationnelle, centrée sur la qualité de vie du patient et/ou du soignant et de mettre en place un recueil post inscription de données de qualité de vie en utilisant les capacités embarquées des dispositifs médicaux numériques (DMN)

- Pour les médicaments, envisager de faire de l'impact organisationnel l'un des critères de l'ASMR, à l'image de ce que pratique la Cnedimts pour les dispositifs médicaux

- Trouver des solutions adaptées sur les questions communes à de nombreux dossiers comme la prise en compte de la taille du poids d'un DM ou celle de la comparaison entre les formes injectables et orales d'un médicament : serait-il, par exemple, possible de faire quelques études communes pour mutualiser les frais et définir une doctrine ?

- Veiller à une bonne coordination des travaux CEESP et CT/CNEDIMTS

Mesure E.7 – Améliorer le processus d'inscription et de gestion des actes professionnels pour permettre l'arrivée de dispositifs médicaux innovants

Environ deux tiers des dispositifs médicaux sont financés en dehors de la LPPR, en lien avec la création d'actes médicaux. L'accès des patients et des professionnels de santé à des technologies innovantes développées par des industriels dépend donc de l'inscription d'actes médicaux, de leur évaluation et de leur tarification. Or, l'absence de gestion dynamique de cette liste des actes a été pointée dans de très nombreux rapports depuis 2012 :

- Rapport du conseil d'analyse stratégique de 2012
- Évaluation scientifique et tarification des dispositifs médicaux et des actes associés en France – Article des ateliers de Giens publié dans *Thérapie* en 2013
- Rapport IGAS - Etienne Marie – Prévisibilité et rapidité des procédures d'évaluation de produits de santé
- CSIS 2016 : mesure n°1 page 21
- CSIS 2018 : page 12 autres mesures : lancement d'un chantier de simplification du processus de gestion de la nomenclature des actes pour accélérer et/ou laisser la possibilité d'inscriptions provisoires, avec pour objectif l'inscription en PLFSS 2020

- Rapport sur les modèles de financement de notre système de santé - Jean-Marc Aubert - 2019 (page 8 maintenance des nomenclatures)
- CSIS 2021 : engagement d'ouvrir la possibilité pour des industriels de demander l'inscription d'un acte à la CCAM.

La LFSS pour 2020 a enfin créé une nouvelle instance scientifique indépendante : le Haut Conseil des Nomenclatures. Elle a pour mission de conduire la révision des 13 000 actes de la nomenclature des actes médicaux afin de prendre en compte l'évolution des pratiques et l'innovation médicale. Le Pr François RICHARD, ancien urologue hospitalier, en assure la Présidence et le Dr Christian ESPAGNO, ancien neurochirurgien libéral, la Vice-Présidence. Les travaux qui ont débuté sont porteur d'espoirs pour la remise à plat du système, mais peu d'informations sont disponibles sur l'avancée de leurs travaux à ce stade. La première étape consistant en une remise à plat des actes existants ne sera pas terminée avant fin 2024, et commencera alors la négociation tarifaire entre les syndicats de professionnels de santé et la CNAM. On ne peut donc attendre de fluidification du processus à l'entrée avant plusieurs années.

Pourtant, de nombreux actes bloquent l'arrivée sur le marché de produits de santé qui sont attendus par les patients et les médecins, car apportant des solutions là où il n'y a pas d'alternative. Dans certains cas, l'utilisation d'actes « par assimilation » est une réponse insatisfaisante au blocage du processus « normal ». Parmi les innovations dans l'accès est bloqué ou limité, on peut citer

- Un appareil d'ablation thermique à micro-ondes pour le diagnostic et la thérapie du cancer de la prostate à usage des urologues et des chirurgiens oncologues,
- Un appareil d'imagerie par fluorescence pour la chirurgie de la thyroïde,
- Un algorithme prédictif des épisodes hypotensifs utilisé au bloc opératoire et en soins intensifs par les médecins anesthésistes-réanimateurs chez les patients recevant une surveillance hémodynamique avancée (système prédictif d'aide à la décision médicale),
- Un logiciel intégrant une procédure de modélisation et de visualisation 3D assisté par IA de l'anatomie patient-spécifique issue d'images en coupe (IRM et/ou SCANNER).

Les entretiens confirment que le risque d'utilisation excessive de certains actes attendus par les industriels n'aide pas à ce que l'ensemble du dossier progresse rapidement. Aussi, il semble indispensable et très légitime de travailler dès à présent sur les moyens de garantir la pertinence des actes, par grande familles d'actes, avec l'ensemble des acteurs.

Recommandations

Pour traiter les situations urgentes ou d'attente

- a. Identifier avec des experts (notamment cliniciens) une liste d'actes dont l'absence pose de réelles difficultés de prise en charge dans le système de soins. Une partie des « candidats » se trouve dans des actes codés « par assimilation ». Demander au HCN de réserver une partie de la capacité de traitement pour ce type d'urgence (par exemple, 5 % de la capacité de travail).
- b. En complément, définir les conditions pour la création d'actes traçants descriptifs, notamment à des fins de définition des volumes et de santé publique. Pour certains DM, ces actes pourraient le cas échéant être créés dès le marquage CE, puisque ce dernier déclenche la capacité à vendre aux établissements de soins et donc l'utilisation par les professionnels de santé. Cela faciliterait les travaux des acheteurs hospitaliers dans la durée, et éventuellement des fixations de tarifs par la CNAM.

Pour créer le bon niveau de transparence et de capacité des acteurs à anticiper les travaux

- c. Définir les conditions de travail et de coopération entre les acteurs, notamment entre l'Etat, les associations professionnelles, les prescripteurs, les sociétés savantes, les établissements de soins, etc., dans une logique qui optimise l'arrivée de l'innovation là où elle est clé pour les patients, et qui facilite l'innovation au service d'une gestion optimale du système de prise en charge.
- d. Élaborer dans les prochains mois, un macro-calendrier de l'évaluation de ces actes associés à des dispositifs médicaux et lancer en parallèle les travaux permettant, par grande famille d'acte, de définir le dispositif de suivi de la pertinence des actes pour éviter le dérapage des volumes le jour où les actes seront disponibles : l'inscription des actes doit ainsi s'accompagner simultanément de programmes de suivi et de gestion des bonnes pratiques.

- e. Rendre disponible le suivi des travaux du Haut Conseil des Nomenclatures pour que les acteurs puissent être tenus au courant de l'avancée de ces travaux très attendus ;

Pour simplifier et clarifier les processus de travail

- f. Mettre en place dès 2024, avec inscription des textes nécessaires dans le PLFSS 2024, la possibilité pour les industriels de déposer un dossier de demande d'acte et d'assortir cette possibilité d'un encadrement dans les délais de traitement par la HAS de l'évaluation des dits-actes.

Mesure E.8 – Adapter le dispositif d'évaluation pour les médicaments très innovants en accès précoce (délai d'un mois pour certains dossiers d'accès précoces / financement ARC et TEC)

Le dispositif d'accès précoce (AP) qui a remplacé les ATU depuis le printemps 2021 fait état d'un bilan plutôt positif avec un grand nombre de dossiers déposés. En 2022, 82 % des demandes d'AP ont été acceptées (40 % d'AP1 pré AMM et 60 % d'AP2 post AMM). Il reste cependant trois sujets d'importance :

- La charge de travail de la HAS est très importante avec ces nouveaux dossiers et les durées d'évaluation (AP et droit commun) sont allongées ;
- Le délai imposé de dépôt d'une demande de remboursement de droit commun 1 mois après l'AMM impose aux industriels de déposer des dossiers dont, dans certains cas, ils savent que les données ne seront pas considérées comme suffisamment matures par la Commission de la Transparence et qui ne permet par ailleurs pas de disposer des données recueillies dans le cadre du PUT-RD recueil lié à l'accès précoce. Cette problématique entraîne une évaluation prématurée et conduit la HAS à donner une ASMR V faute de maturité des données à des produits ne leur permettant ensuite pas d'accéder à une négociation de prix adaptée ni à la liste en sus (sauf en cas de comparateur inscrit) ;
- Enfin, la qualité des données recueillies dans les PUT RD est très faible en raison du manque de moyen des établissements de santé, de leurs difficultés à recruter des ARC et TEC.

Recommandations

Ce constat est partagé par l'ensemble des acteurs (notamment publics) et le consensus semblant assez évident s'agissant de corriger des points qui n'avaient pas été anticipés lors de la création du dispositif d'accès précoce, la mission propose de rapidement :

- Modifier et expertiser le cadre juridique pour permettre un recours à des personnels externes à l'hôpital et rémunérés par les industriels pour aider au recueil des données des accès précoces. Ceci implique d'instruire la question de faire cohabiter les deux statuts de soins et de recherche,
- Permettre à la HAS de décaler le dépôt du dossier à la CT en fonction du niveau de maturité des données attendues : au moment de l'examen de il faudrait 2 (donc après AMM), la HAS et l'industriel, sur la base des plans de collecte de données, peuvent se mettre d'accord sur la durée pertinente pour le recueil des données complémentaires ou l'obtention de données en cours et fixe le délai maximum (avec un plafond de 2 ans) dans lequel l'industriel doit déposer son dossier de droit commun ; un mécanisme de contrôle de l'évolution du prix du produit dans le temps doit être prévu également.

Il est recommandé que ces deux dispositions soient inscrites au PLFSS 2024, pour corriger ce point qui n'avait pas été anticipé lors de la rédaction des textes sur l'accès précoce.

Mesure E.9 – Rendre lisibles les mécanismes d'accès dérogatoires et précoces pour les dispositifs médicaux et plus particulièrement numériques

De nombreux accès dérogatoires coexistent pour les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux numériques, certains n'ont pas encore fait l'objet d'applications concrètes ou de candidats, mais l'ajout de tous ces mécanismes sans questionner la complexité de l'ensemble rend l'ensemble peu lisible.

La volonté d'appliquer des critères d'évaluation exactement similaires entre les DMN (numériques) et les DM pose un problème de pragmatisme et de faisabilité pour les acteurs.

Enfin le fait que ces processus ne fassent pas l'objet d'une négociation avec le CEPS sans pour autant que cela accélère le processus est également un sujet d'illisibilité de la politique sur ce sujet.

La complexité n'est pas seulement un enjeu pour les entreprises : elle gêne la capacité des jeunes entreprises à lever des fonds, les processus d'accès au marché étant considéré comme complexes et aléatoires. Elle est par ailleurs source de lourdeurs et de coûts évitables à l'intérieur même de l'administration.

Recommandations

- Demander à l' AIS et aux administrations concernées de proposer avant fin 2023 une refonte des mécanismes permettant une meilleure lisibilité, une simplification des procédures, et une accélération des délais pour les mécanismes dérogatoires d'accès (PECT, PECAN, forfait innovation, ect.) pour évaluer leur efficacité et leur lisibilité, et identifier les évolutions nécessaires en lien avec l'engagement d'accélérer et de simplifier l'accès aux innovations et définir conjointement avec la HAS des critères d'évaluation réalistes et appropriés aux dispositifs médicaux numériques, en lien avec les recommandations sur l'évaluation ;
- Voir recommandation H.2 sur le périmètre d'action du CEPS.

2) Des modalités et des critères de fixation des prix à faire évoluer

Mesure E.10 – Conforter la politique conventionnelle des produits de santé parce que seule capable de traiter au cas par cas les situations sur un mode agile

Concernant le médicament

La politique conventionnelle du médicament repose principalement sur l'Accord Cadre (AC) signé entre les entreprises du Médicament et le CEPS. Le dernier Accord signé en 2021 fixait 5 objectifs : accélérer les délais, favoriser l'accès des patients à l'innovation, stimuler les investissements et les exportations, favoriser l'offre des médicaments répondant à un besoin de santé publique, et renforcer la transparence. La régulation économique est également encadrée conventionnellement et fait l'objet d'échanges avec les partenaires conventionnels.

La mission estime que la politique conventionnelle, en ce qu'elle permet une approche adaptée et flexible à chaque situation et un dialogue constructif entre l'État et les entreprises du médicament, est une voie à préserver et même à privilégier.

Une « préférence » de principe pour régler entre acteurs de la politique conventionnelle les sujets du secteur avant renvoi en dernier recours vers le législatif pourrait être réaffirmée : cette approche consisterait à la recherche d'une solution par la voie conventionnelle comme préalable à la voie législative pour l'ensemble des sujets qui ont vocation à entrer dans le périmètre de l'accord cadre (LEEM / SNITEM).

Une nouvelle lettre d'orientation ministérielle (LOM) d'ici janvier 2024 permettrait de reposer les priorités données au CEPS et de préparer la renégociation attendue de l'AC pour mars 2024.

Concernant les autres produits de santé dont le dispositif médical

L'accord cadre du secteur est échu depuis 2014. Les négociations sur une nouvelle version de ce dernier ont commencé fin 2019 et le CEPS n'est pas parvenu à un accord avec les syndicats représentatifs qui sont très nombreux. Il semble cependant que la version actuelle ne fasse plus l'objet de divergences majeures et il paraît à la mission clairement urgent de signer l'accord avec le SNITEM pour accompagner les transformations nécessaires du secteur de façon flexible et rétablir un réel dialogue conventionnel avec le secteur.

La diversité des acteurs et la mesure de dissociation entre produit et prestations, ainsi que les montants concernés de part et d'autre, militent pour la création d'un accord cadre spécifique aux prestations de services à domicile. Ce dernier est d'ailleurs demandé par leurs syndicats.

Recommandations

- Faire de la LOM un outil plus dynamique et d'usage plus régulier pour assurer la cohérence des acteurs autour des missions confiées au CEPS. Rédiger une nouvelle LOM pour janvier 2024 tenant compte d'une part des objectifs en matière de souveraineté et de politique industrielle, des orientations de santé publiques, et de la LFSS 2024.
- Signer l'accord cadre DM avec le SNITEM et les autres syndicats de fabricants dès la rentrée de septembre 2023
- Engager une réflexion et des travaux sur la création d'un accord cadre dédié à la prestation de service à domicile.
- Initier dès septembre le dialogue avec LEEM et SNITEM autour de la question de la « préférence / priorité conventionnelle » pour aboutir à une recommandation pour janvier 2024.

Mesure E.11 – Permettre au CEPS de négocier des remises mutualisées pour certains groupes de médicaments

Les clauses mutualisées se définissent comme la contractualisation explicite et identique avec différentes entreprises pour différents produits (partageant en règle générale la même indication) de façon à réguler la dépense globale liée à ce groupe de produits. La remise qui en résulte est ventilée entre les laboratoires au prorata du chiffre d'affaires de chaque produit.

Ce dispositif est utilisé parfois dans les secteurs DM / Prestations alors qu'il n'a été employé que de façon exceptionnelle par le CEPS pour les médicaments. Or il pourrait y avoir un intérêt à pratiquer une régulation au niveau d'un groupe de produits dans une diversité de situations, notamment dans les associations thérapeutiques, face à la difficulté de parvenir à des accords avec des exploitants différents, dans le cadre des plans de baisses qui abordent certaines classes thérapeutiques ou lorsqu'il existe une mise en concurrence progressive de produits qui sont régulés par des mécanismes différents.

Recommandations

- a. Privilégier la voie conventionnelle entre le CEPS et le LEEM pour définir des groupes de produits, partageant la même finalité thérapeutique ou le même mécanisme d'action, avec l'objectif de pouvoir leur associer une remise commune par convention ou par décision. Le groupe de travail devrait se réunir dès la rentrée de septembre 2023 afin que les travaux puissent contribuer aux objectifs d'économies 2024 fixés par l'ONDAM.
- b. Les modalités de fonctionnement pourraient être définies par un avenant à l'accord-cadre.
- c. Si nécessaire, une fois ces modalités fixées, une mesure pourrait être introduite en PLFSS pour donner une base juridique solide.

Mesure E.12 – Tester la négociation concertée de prix de (3-5) sur une variété de produits avec plusieurs pays européens

Tous les négociateurs et observateurs des négociations des prix des produits innovants soulignent d'une part des niveaux de prix élevés sur certaines thérapies innovantes, et d'autre part des problèmes d'approvisionnement partiellement expliqués par des arbitrages vers les pays à niveau de prix bas dont fait partie la France. Le constat est sévère et le poids relatif de la France (inférieur en moyenne à 3 %) ainsi que son niveau des prix bas parmi contribuent à des situations d'arbitrage défavorables. Dans un tiers des cas⁷⁰, les ruptures d'approvisionnement mettent en jeu des phénomènes de compétition entre les marchés.

Par ailleurs, la crise COVID a été l'occasion que l'Union Européenne constitue un portefeuille diversifié de vaccins pour les États membres, bien qu'elle ait engagé sa passation de marchés plus tard que le Royaume-Uni et les États-Unis. Au total l'Europe a signé des contrats à hauteur de 71 milliards d'euros, permettant d'obtenir jusqu'à 4,6 milliards de doses.

De plus, différentes initiatives existent autour des *joint procurement*, notamment pour des produits liés à l'antibiorésistance, qui permettraient de définir des modes opératoires et des bases juridiques pour tester des approches multi-pays.

Enfin, l'évolution du poids des différentes régions du Monde (Europe = 24 % marché mondial vs France inférieur à 3 %) et l'impact attendu de l'IRA (*Inflation Reduction Act*) américain en particulier vont progressivement transformer les équilibres.

Il apparaît donc à la mission qu'il serait possible de tester sur quelques produits une négociation commune entre quelques pays. Ces produits pourraient, par exemple, correspondre à des maladies rares et à des produits avec des traitements supérieurs à 20 000€ par patient. Les pays pourraient être l'Allemagne, l'Espagne et les pays de l'initiative « Beneluxa » qui ont déjà un mécanisme commun depuis 2015 (Pays-Bas et Belgique, rejoints par le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande).

Pourrait être également envisagée une sélection de produits matures en situation de tensions d'approvisionnement

L'objectif est de convenir de prix compétitifs tout en assurant les conditions économiques de l'approvisionnement des marchés concernés.

Recommandation

Créer, à l'initiative de la France (avec probablement une responsabilité d'animation CEPS et DSS), un pilote concernant une sélection de molécules clés innovantes. Les premières étapes consistent d'une part à se rapprocher des pays avec lesquels nous voudrions tenter cette démarche, d'autre part informer et expliquer le dispositif à la Commission européenne pour qu'elle puisse faciliter ces expérimentations.

La possibilité d'extension à des produits matures mérité d'être explorée avec les pays potentiels partenaires.

La liste des médicaments proposés et des pays partenaires pour l'expérimentation devrait être proposée d'ici le 1^{er} février 2024.

⁷⁰ Source : observatoire LEEM – Roland Berger 2023

Mesure E.13 – Étudier la possibilité de développer des capacités "à but non lucratif" voire publiques de production pour certains médicaments de thérapie innovantes (MTI) à titre transitoire

La production de médicaments très innovants par une structure publique ou à but non lucratif a été présentée comme une piste à explorer lors de plusieurs auditions, avec des finalités distinctes selon les intervenants : une possibilité de mieux maîtriser les coûts et conditions de production (pour aider à des négociations futures de prix), une production de sécurité pour faire face à des risques de pénurie, ou encore une production alternative pour des maladies très rares avec des besoins non couverts par l'industrie pharmaceutique.

La mission considère que la production industrielle à travers des installations industrielles publiques n'est clairement pas une voie très évidente, et qu'elle présente de nombreux inconvénients.

En revanche, elle a pris connaissance d'expériences menées à l'étranger, notamment à Barcelone, pour la production de CarTCells qui ont retenu son attention : dans un contexte de coûts élevés des thérapies géniques (le coût de production de vecteur par dose pouvant varier entre quelques dizaines de milliers à environ 1 M€ actuellement), une équipe de l'Université de Barcelone a réussi à produire des CarTCells facturés à un coût qui semble très compétitif (90 000€) comparé aux ordres de grandeurs des prix faciaux, avant remises confidentielles, annoncés par les laboratoires. Un partenariat avec des structures françaises est à l'étude.

Les conditions d'une production à but non lucratif pour certaines maladies très rares non prises en charge par la production privée pourraient également être expertisées.

La mission rappelle par ailleurs que la perspective des experts en bio-production est que les prochaines années devraient permettre des réductions des coûts par un facteur de 10 à 100, en s'appuyant sur des procédés industriels nouveaux ; le programme France 2030 comporte d'ailleurs des financements sur ce thème de l'ingénierie de bio-production.

Recommandation

Mener une expertise approfondie sur les conditions de financement d'éventuelles capacités de production par le secteur public (ou privé à but non lucratif ou sous maîtrise d'ouvrage publique) de certains médicaments innovants en associant les acteurs concernés et les expertises disponibles (administrations, établissements de soins dont CLCC, EFS, universitaires, Inserm, ...). A noter que l'approche « sous maîtrise d'ouvrage publique » pourrait avoir l'avantage de limiter les risques de décider un investissement majeur sans capacité de maintenir l'effort dans la durée.

Sur la base d'un recensement et d'une compréhension des expériences menées (Barcelone, AFM Téléthon, EFS, ...), une analyse des conditions juridiques, des conditions de qualité et de sécurité de production et du modèle économique devrait être conduite pour définir les contours précis d'une possible Preuve de concept.

L'objectif d'une telle approche devra être clairement précisé.

Mesure E.14 – Modifier le mécanisme de la clause de sauvegarde des dispositifs médicaux en lui appliquant proportionnalité et dégressivité

Si la clause de sauvegarde sur les DM de la liste en sus n'a pas encore été activée, la probabilité pour que celle-ci le soit dès cette année est importante. Nous n'avons cependant pas eu le temps d'expertiser les chiffres de part et d'autre à ce stade.

Toutefois, la construction même de cette clause est problématique en l'absence de proportionnalité de son application.

Recommandation

La mission estime que la demande de mise en place de seuils en fonction des dépassements est légitime et mérite d'être mise en place dans la même logique d'apaisement du dialogue avec les acteurs. Le mécanisme pourrait comporter deux volets comme pour le médicament :

- Progressivité (collective) : Lorsque le dépassement au-dessus du montant atteint certains seuils, les montants récupérés progressent (aujourd'hui le montant est de 100 % du dépassement dès le premier euro) ;
- Abattements (individuels) : La négociation de baisses de prix avec le CEPS peut venir encore minorer la contribution entreprise par entreprise.

Le CEPS a soulevé d'importantes difficultés de négociations pour les baisses de prix et cette contrepartie semble juste : le secteur doit s'engager à entrer dans des négociations sincères (même si on les sait complexes) de baisses de prix et il nous semble que l'administration pourrait s'engager en échange :

- à rendre la clause de sauvegarde progressive et proportionnée,
- à agir résolument pour solutionner la problématique des actes mise en avant depuis plus de 10 ans sans qu'aucune solution concrète ne soit venue rassurer les acteurs, générant d'importantes pertes de chances pour les patients.

Mesure E.15 Non consensuelle – Permettre au CEPS de prendre en compte les coûts de production et les coûts de R&D dans la fixation du prix

Trop souvent mises en lumière à l'occasion de prix faciaux négociés à des niveaux records, les revendications de certains industriels pour des produits de santé innovants font naître des interrogations sur leur bien-fondé.

Dans son rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments » (2015)⁷¹, Dominique Polton concède que « le 'vrai' coût de la recherche est difficile à estimer et donne lieu à d'importantes controverses » mais souligne qu'« échanger des éléments d'analyse et nourrir un débat plus éclairé sur ces questions serait un progrès. »

Selon le HCAAM (2016)⁷² « il conviendrait de développer des études, au niveau national mais surtout européen, pour mieux cerner les évolutions en cours et appréhender les conditions de formation des coûts de l'innovation. Il faut notamment s'interroger sur les modalités de prise en compte des financements publics de la recherche lors de la détermination des prix (...). »

En 2017, la Cour des Comptes⁷³ regrettait que les entreprises pharmaceutiques aient « aussi fait évoluer leurs stratégies en matière de prix. Dans la négociation, leurs objectifs se sont déplacés de la mise en avant d'un retour sur leurs dépenses investies en recherche et développement vers des demandes de prix établies en fonction de la capacité à payer des acheteurs publics ».

Alors que la commission d'enquête sénatoriale sur les pénuries de médicaments (2023)⁷⁴ appelle à « une refonte du rapport de négociation conventionnelle qui lie le Comité aux laboratoires », rappelons que l'article 27 de

⁷¹ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf

⁷² <https://www.securite-sociale.fr/home/hcaam/zone-main-content/rapports-et-avis-1/innovations-et-systeme-de-sante.html>

⁷³ https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017_1.pdf

⁷⁴ Commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>

l'accord-cadre signé entre le CEPS et le Leem (2021)⁷⁵ prévoit déjà qu'une convention bilatérale définisse « les modalités visant à s'assurer, le cas échéant de la réalité des investissements, et de la production ».

L'État soutient, sous différentes formes, le secteur pharmaceutique. Dans son rapport annuel 2021⁷⁶, le CEPS indique que seules 7 entreprises déclarent avoir bénéficié d'aides publiques (en grande majorité de la BPI mais aussi de l'Inserm, DRFIP, ANR) pour un montant total de 3 M€. Ces chiffres ont été contestés par différentes associations⁷⁷, qui considèrent qu'ils sont la preuve d'une sous-déclaration massive et réclament une totale transparence sur ce point. Un des points d'interpellation concerne le Crédit Impôt recherche (CIR) qui n'est pas techniquement une aide aux entreprises, et qui est largement utilisé dans le secteur santé qui a des niveaux de R&D élevés.

Le projet de directive (article 57)⁷⁸, présenté par la Commission européenne le 26 avril dernier inclut d'ailleurs une proposition en ce sens.

Si les difficultés méthodologiques à évaluer les coûts de la R&D et de production sont réelles - notamment parce qu'une minorité de molécules faisant l'objet d'un développement seront commercialisées *in fine* (les coûts de ces développements avortés devant alors être ventilés sur les coûts des molécules mises sur le marché) - elles sont considérées par certains comme surestimées. Les coûts de développement (essais pré-cliniques et cliniques) sont en effet attribuables à un produit donné et font l'objet d'un suivi de comptabilité analytique par les entreprises elles-mêmes.

Une attention particulière devrait être portée sur les médicaments dont le chiffre d'affaires dépasse le seuil déclenchant une analyse médico-économique par la HAS (CA hors taxe prévisionnel de la 2^e année de commercialisation dans l'indication supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels).

Il paraît donc nécessaire à certains membres de la mission de doter le CEPS et autres directions ministérielles, notamment la DGE, de moyens adaptés pour mieux connaître d'une part, les coûts de recherche et développement des médicaments, en particulier le coût des essais cliniques, et d'autre part, les coûts de production, afin de pouvoir en tenir compte lors de la négociation des prix à partir de 2025.

Recommandations (non consensuelles)

- Étudier différents modèles possibles d'analyse des coûts de R&D et de production à partir de quelques situations spécifiques concernant des médicaments particulièrement coûteux, dans la perspective de permettre au CEPS d'utiliser ce critère de négociation des prix à partir de 2025.
- La qualité des données présentées dans les potentiels futurs dossiers, dont le modèle devrait être établi lors du travail d'étude préalable, serait soumise au contrôle des administrations (CEPS, DGE, etc.), dotées de moyens humains et financier adaptés.

3) Des interventions (inspections, évaluation, prix) tout au long du cycle de vie du médicament

Mesure E.16 – Prévoir une réévaluation en vie réelle des produits au moins tous les 5 ans, donc financer et construire les infrastructures de données de santé le permettant

Plusieurs éléments de constat importants sous-tendent la mesure proposée :

⁷⁵ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf

⁷⁶ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf

⁷⁷ <https://www.aides.org/communique/quand-la-france-demande-aux-entreprises-pharmaceutiques-plus-de-transparence-la-reponse>

⁷⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0192>

- Des situations de SMR conditionnel / ASMR V rendant les négociations de prix difficiles voire insolubles dans des pathologies graves sans alternative thérapeutique. En effet :
 - Un nombre de plus en plus conséquent de médicaments obtiennent leur AMM sur la base de données de phase 2, c'est-à-dire sur un petit nombre de patients, compte tenu du fait qu'ils adressent des pathologies graves sans alternative thérapeutique satisfaisante (oncologie, maladies rares). En général l'AMM obtenue est dite « conditionnelle » et les laboratoires poursuivent leurs études avec une phase 3, en parallèle du lancement commercial de leur produit.
 - De la même façon, de nombreux médicaments ayant reçu une AMM non conditionnelle obtiennent un SMR conditionnel et un ASMR V faute de données suffisantes pour démontrer leur plus-value.
 - Cette situation implique pour le CEPS de négocier un prix inférieur aux comparateurs (qui n'existent parfois pas...).
- A l'inverse, certains médicaments obtiennent des prix avantageux liés à des ASMR de bon niveau mais l'évaluation en vie réelle de leur « rendement » sanitaire et économique conduit rarement à une réévaluation de leur prix (à la hausse ou à la baisse).
- La tarification des médicaments à l'inscription est généralement en France dans la fourchette basse des prix européens, mais certains de nos voisins baissent les prix de manière plus régulière que la France. Mais les modèles ne sont pas évidents à comparer : ainsi l'Allemagne fixe le prix un an après l'AMM (avec remises rétroactives sur 6 mois), mais dans un système où l'industriel fixe librement son prix d'entrée, ce qui n'a rien à voir avec le modèle français.
- Les réévaluations quinquennales de médicaments par la HAS étaient prévues par les textes pour les médicaments inscrits en ville jusqu'en 2020 mais ont été supprimées, et n'ont jamais existé à l'hôpital.

Par ailleurs, les technologies numériques permettent de :

- Faciliter la collecte de données en vie réelle de produits de santé :
 - En collectant ces données sur les sites hospitaliers
 - Cela peut passer par le besoin de pouvoir embaucher des techniciens de recherche clinique (cf. recommandation E.7)
 - Cela peut également passer par l'exploitation de cohortes au travers des entrepôts de données de santé (CF. recommandation F.4) ou par des requêtes ad hoc mobilisant des outils de lecture de dossiers patients (cf. activités de certaines start-ups française)
 - En collectant ces données directement auprès des patients, via des questionnaires digitalisés (PREMs/PROMs) (cf. expérimentation prévue par la DGOS ou des initiatives d'associations de patients) ou des capteurs (ex : montre ou balance connectée)
- Faciliter les comparaisons de données : par exemple, il est aujourd'hui possible de comparer différentes molécules entre elles par le biais de bras de contrôle synthétiques et d'actualiser, sans nouvel essai clinique randomisé, les efficacités relatives de différentes molécules.

À cet égard, la mission a pris connaissance de l'évolution de la doctrine de la CT, adoptée le 15 février 2023, qui inclut une timide ouverture aux données de vie réelle et estime qu'il convient d'aller plus loin, de manière à :

- Mobiliser les données de vie réelle existante et s'en saisir pleinement (SNDS, données remontées par les DMN...)
- Outiller le CEPS pour une gestion dynamique des prix, par groupe de produits pertinents, partageant la même finalité thérapeutique ou le même mécanisme d'action
- Actualiser plus régulièrement les recommandations de bonne pratique, qui ont vocation à être mobilisées dans le cadre des actions de maîtrise médicalisée (cf. recommandations B1 à B9).

La mission souligne également le fait que les associations de patients peuvent utilement collaborer à la collecte de patients.

Recommandations

Monter un groupe de travail qui réunira :

- Des administrations publiques : HAS, AIS, le CEPS, la DGS, la DGOS, DSS, Inca, Inserm, ...
- Des établissements de soin et des prescripteurs
- Des représentants de patients et les représentants industriels (Leem/SNITEM)

Et qui rendra ses conclusions au plus tard en février 2024 pour traiter notamment les sujets suivants :

- Rythme pertinent de réévaluations en fonction des besoins listés ci-dessus et des contraintes de ressources HAS/CEPS
 - Approche par produit ou par classe thérapeutique, dans un souci d'efficacité des ressources de la HAS et de pertinence par rapport aux objectifs fixés ci-dessus
 - Accélération de l'expérimentation PREMs/PROMs, en veillant notamment à exploiter les outils développés par certaines associations de patients pour développer la recherche participative à partir des données issues de l'expérience des patients (ex : MoiPatient.fr) à condition qu'ils répondent aux critères méthodologiques de la HAS (enjeu d'accompagnement des associations)
 - Accélération de la feuille de route France Santé 2030 en ce qui concerne les données de santé et les cohortes
- Cette initiative pourra utilement
- S'articuler les travaux en cours, sous l'animation de l'AIS et de l'Inserm, sur les nouvelles infrastructures et méthodologies de recherche clinique
 - Prendre en compte nativement le contexte européen, qui prévoit une évaluation (HTA) commune, en commençant par les médicaments d'oncologie.
 - Adapter le cas échéant les modalités de révision des prix pour permettre cette gestion plus dynamique en fonction des réévaluations régulières, dans les deux sens
 - Intégrer la façon d'articuler les conclusions avec les outils de la politique conventionnelle.

F. Pour apporter des solutions à des problèmes réglementaires spécifiques

Mesure F.1 – Continuer d'approcher avec pragmatisme la régulation en construction sur les médicaments de thérapie innovante pour les maladies rares, ultra-rares ou les formes très rares de certaines maladies (cf. article 54 du PLFSS 2023 dit « paiement à la performance »)

Le PLFSS 2023 et son article 54 ont été une étape importante avec les principes de « voir pour payer », c'est-à-dire de paiement en fonction du résultat pour des traitements très onéreux qui concernent un nombre très faible de patients. Le – faible – recul que nous avons sur le dispositif conduit à souligner les enjeux à bien gérer les points suivants dans les prochaines années :

- Les articulations entre les essais cliniques, la période d'accès précoce – qui concerne nombre des produits concernés – et les premières années de vie du produit : il serait important par exemple de penser la collecte des données de façon coordonnée, même si les administrations responsables ne sont pas les mêmes
- Le besoin de discernement dans la gestion de ces dossiers qui demandent beaucoup de cas par cas. Il n'est pas évident que les règles qui définissent l'échec d'un traitement – donc le fait de demander le remboursement du produit de la part de la Sécurité sociale – puissent être définies précisément dans la loi comme cela a été fait dans la LFSS 2024. Il en est de même pour la définition d'un comparateur pertinent. En effet, dans ce type de pathologie, la prise en charge de la maladie avec des hospitalisations fréquentes et l'efficacité de traitements chroniques symptomatiques n'est absolument pas comparable à celle des thérapies innovantes. Ainsi, des procédures contractuelles, dans le cadre des Contrats de performance négociés entre l'industriel et le CEPS, semblent plus pertinents.

Recommandation

Monter un groupe de travail pour tirer les premières conclusions du dispositif dit « article 54 » et notamment examiner :

- La cohérence pour les produits considérés entre les approches essais, accès précoce et vie réelle/Contrat de performance en matière d'objectifs de mesure de l'impact, collecte des données, etc.
- Si le cadrage réglementaire permet les adaptations nécessaires au cas par cas, notamment en ce qui concerne des clauses comme celle de l'impact du décès du patient et de la définition du comparateur le plus pertinent.

L'AIS pourrait jouer un rôle majeur, notamment pour collecter les pratiques internationales, sur ces questions qui concernent - par définition - des produits très innovants.

Mesure F.2 – Prestations de services à domicile (PSDM⁷⁹) inscrites sur la LPP : revoir le pilotage et les cahiers des charges à l'heure de la télésurveillance et des DMN pour optimiser la dépense

La liste des produits et prestations remboursables (LPPR) est composée de produits (majoritairement des dispositifs médicaux mais également des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales) et de prestations. Ces prestations qui permettent la mise à disposition ou la bonne utilisation d'un dispositif médical permettent de prendre en charge 3,5 millions de patients par an et représentent près de 4,8 Md€ de dépenses en 2021. Le champ des prestations réalisé par les prestataires de services et de distribution du matériel (PSDM) est le suivant (source FEDEPSAD) :

- Assistance respiratoire (1, 9 millions de patients)
- Maintien à domicile et compensation du handicap (1, 1 millions de patients)
- Perfusion et nutrition (440 000 patients accompagnés)
- Stomie et troubles de la continence (92 000 patients)
- Insulinothérapie par pompe (82 000 patients)

Le champ d'activité des PSDM est défini au sein de chaque nomenclature inscrite par arrêté dans la LPPR. Ces nomenclatures sont d'une grande complexité car elles décrivent un parcours et une répartition de la valeur entre différents acteurs et la négociation de toute évolution concerne de nombreux acteurs : les prestataires mais également les fabricants et d'autres distributeurs, notamment les pharmaciens d'officine en fonction des types de produits.

Les dispositifs médicaux numériques et la numérisation des dispositifs existants représentent une immense opportunité d'améliorer les parcours de prise en charge mais aussi et surtout le suivi des patients. La mise en œuvre du télésuivi des patients sous pression positive continue (PPC) dans l'apnée du sommeil a été le support d'évolution de nomenclatures et d'évolutions tarifaires importantes.

Plusieurs pays, dont l'Allemagne, ont déjà mieux intégré le numérique dans la définition et la tarification des prestations. Ils pourraient être une source utile d'inspiration.

Recommandation

Monter dès l'automne 2023 un travail spécifique sur les PSDM avec tous les acteurs concernés (HAS, CEPS, DGS, DGOS, DGCS, DSS, ...) pour échanger avec les associations du secteur sur leurs propositions. L'objectif devrait être de mieux maîtriser la dépense, en travaillant sur la qualité et la pertinence des soins, en redéfinissant la

⁷⁹ Prestataires de Services et Distributeurs de Matériel.

place des différentes prestations dans les parcours de prise en charge, et en s'appuyant sur les innovations numériques et tout particulièrement celles permettant le télésuivi des patients.

Ce travail pourra permettre également de vérifier la bonne application des décisions de la LFSS 2023 concernant la séparation entre DM et services. Les travaux pourraient utilement faciliter une maîtrise des coûts pour le budget 2024.

Le travail très complet de l'IGAS 2019 pourra être utilement mobilisé.

Mesure F.3 – Adapter les exigences réglementaires de mise sur le marché pour les LAP/LAD

Comme expliqué dans la recommandation B.6, le développement des logiciels d'aide à la prescription (LAP) et d'aide à la dispensation (LAD) sont potentiellement des outils majeurs d'évolution du système de santé. Or, la réglementation qui leur est appliquée semble particulièrement complexe, voire semble contenir des incohérences très problématiques, liées à des approches différentes entre Paris et Bruxelles.

Par ailleurs, certaines exigences réglementaires, comme celles de ne pas autoriser les médecins à moduler le type d'alertes, mériterait d'être discutée pour vérifier qu'elles sont de nature à faciliter l'atteinte des objectifs de santé publique fixés. L'INRIA semble déjà associée à des travaux d'analyse, ce qui pourrait faciliter une prise de décision rapide

Recommandations (en lien avec mesures B.6)

- Mettre à plat le processus réglementaire associé aux LAP et LAD et les rationaliser, sans renoncer à toute certification, afin de donner de la visibilité et faciliter l'accès au marché des solutions pour permettre leur déploiement.
- A cette fin, la mission propose de créer un groupe de travail associant les prescripteurs/médecins, représentants d'éditeurs logiciels et ministère de la santé (DNS, CNAM, HAS, ...) afin de définir un Standard 2024 requérant des fonctionnalités, une ergonomie et des interfaces pour la compatibilité avec les SI existants. Ce standard devra notamment prévoir des aides à la prescription de biosimilaires, le rappel des ordonnances conditionnelles pour les antibiotiques avec la pratique d'un TROD préalable et des restitutions au médecin de ses prescriptions. Inciter les éditeurs logiciels à respecter ce Standard 2024 en s'appuyant sur le processus du Ségur (qui prévoit des conditions de financement)

Mesure F.4 : Moderniser les modalités de financement des activités de prélèvement et de greffe tissulaire pour les homogénéiser et inciter les équipes hospitalières à développer ces activités

Un tissu est un élément du corps humain composé de différents types cellulaires organisés entre eux et doté d'une capacité fonctionnelle essentielle. Il s'agit notamment des cornées, des os, des valves cardiaques, des vaisseaux - artères et veines -, ou de la peau. Il est prélevé sur un donneur en vue de remplacer le tissu défaillant du receveur. Un tissu au sens administratif n'est ni un médicament, ni un dispositif médical, mais fait partie des produits de santé.

Au total, 82 784 patients ont reçu une greffe de tissus en 2022. Seulement 49 % des patients en attente ont pu bénéficier d'une greffe de cornée, seul tissu pour lequel on dispose d'une liste d'attente.

Le don de tissus, produits rares et précieux, est encadré par la législation en matière de bioéthique qui consacre notamment les principes selon lesquels les tissus, à l'instar des organes, ne sont ni commercialisables ni industrialisables.

L'attention de la mission a été attirée sur une situation complexe : « l'originalité » de la tarification du prélèvement et de la cession (greffe) des tissus paraît devoir être modernisée, parce qu'elle relève de conventions passées entre les établissements de santé et les banques de tissus et se solde par une insuffisance des prélèvements et une inégalité d'accès à la greffe de tissu sur le territoire, aggravée par un défaut de transparence des tarifs pratiqués.

- Les banques de tissus « indemnisent » les frais de prélèvement. Elles financent également la préparation, la conservation, la traçabilité et la distribution des tissus ainsi que la R&D. Les modalités tarifaires sont extrêmement variables selon les banques (de 80 euros à 350 euros par exemple pour les cornées). Cette hétérogénéité est non seulement sans fondement rationnel, mais débouche surtout sur des activités de prélèvement très inégales selon les établissements de santé.

- Une facturation en sus selon un tarif LPP ou un forfait GHS déterminent par ailleurs le tarif de cession. Cette situation pose plusieurs problèmes.

- Dans le cas des tissus relevant de la LPP, l'enjeu est lié au fait que les règles de fixation des tarifs ont été définies pour les dispositifs médicaux et ne sont pas applicables à des produits d'origine humaine ;
- Dans le cas où le tarif de cession est intégré aux tarifs GHS, il subit les décisions d'évolution à la baisse du tarif alors même que son coût reste stable, voire augmente avec l'augmentation continue des exigences sanitaires.

La mission propose que soit clarifiées et homogénéisées les modalités de financement du prélèvement et de la greffe tissulaire, dans la droite ligne des engagements du Plan ministériel pour le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus 2022-2026^[1].

Recommandations

Faire évoluer les modalités de financement des activités de prélèvement et de greffe tissulaire afin de les homogénéiser et d'inciter les équipes hospitalières à développer leurs activités :

a. Rendre le financement du prélèvement indépendant des banques de tissus

- Sur le modèle des forfaits prélèvement d'organes, création d'un forfait prélèvement de tissus (qui sera payé à l'hôpital préleveur sans passer par la banque de tissus)

- Les règles de répartition des tissus entre les différentes banques (définies en 1999) devront être revues

b. Rendre le financement de la banque de tissus indépendant du tarif de la greffe

- Rémunérer le travail des banques de tissus (préparation, conservation, distribution des greffons) par un tarif de cession par tissu

- Unifier et plafonner ce tarif de cession sur le territoire pour éviter la concurrence entre les banques

c. Dissocier le financement du greffon du financement de la greffe

- Soit en unifiant le modèle de financement des tissus sur le modèle des greffons de cellules souches hématopoïétiques : inscription de tous les tissus sur la liste en sus

- Soit en intégrant tous les tissus (et les actes liés à leur conditionnement) dans un plusieurs GHS ajustés aux coûts réels de la cession.

Mesure F.5 – Traiter de façon spécifique la question de l'accès aux produits de santé en psychiatrie, notamment en prévoyant un dispositif *ad hoc* pour permettre que les hôpitaux psychiatriques puissent avoir accès facilement à des produits onéreux remboursés (accès à une liste en sus ou équivalent)

Différents éléments spécifiques à la psychiatrie peuvent être résumés :

1 - La santé mentale représente à elle-seule 23,3 milliards d'euros, soit près de 14 % des dépenses totales si l'on regroupe les « maladies psychiatriques » et l'ensemble des « traitements chroniques par psychotropes ». Le coût moyen est de 2 800 euros par personne (Assurance maladie, 2022).

Or la crise sanitaire a eu un impact psychologique sur une part importante de la population : en mai 2020, les syndromes dépressifs concernaient 13 % des personnes de 15 ans ou plus : 16 % des femmes et 11 % des hommes. En novembre 2020, cette proportion revenait à 11 % (13 % des femmes et 9 % des hommes) soit un niveau global équivalent à celui de 2019. Cependant, d'une part le taux de syndromes majeurs, touchant 5 % de la population, demeurait supérieur à celui de 2019 (4 %) ; d'autre part, les taux de syndromes dépressifs restaient encore très élevés chez les 15-24 ans (à 19 %), plus particulièrement chez les femmes dont presque une sur quatre était concernée par un syndrome dépressif et plus d'une sur dix par un syndrome majeur, soit respectivement une augmentation de +50 % et +270 % par rapport à 2019 (2019 (INSERM / DREES / Santé publique France / Insee, 2022)⁸⁰.

2 – Les tendances très récentes en matière de consommation, notamment post crise sanitaire, sont mal connues, et différentes analyses partielles ont été publiées provoquant des polémiques.

L'usage de médicaments anxiolytiques, hypnotiques mais aussi plus récemment antidépresseurs ne cesse d'augmenter. La tendance forte de l'augmentation d'utilisation de ces 3 classes de médicaments s'est encore amplifiée en 2021 avec des hausses des délivrances de +5 % à 13 % selon les médicaments, et des hausses d'instaurations de +15 % à +26 % par rapport à l'attendu.

Entre mars 2020 à avril 2021, on observe une augmentation de +1,9 million de délivrances d'antidépresseurs, + 440 000 délivrances d'antipsychotiques, +3,4 millions de délivrances d'anxiolytiques et +1,4 million de délivrances d'hypnotiques par rapport à l'attendu (EPI-PHARE 6ème rapport d'étude sur l'usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021).

Les médicaments « psychotropes » ne peuvent pourtant pas être considérés dans leur ensemble :

- Les anxiolytiques, en particulier les benzodiazépines, sont un mal français persistant et la lutte contre les prescriptions inappropriées restent un enjeu de santé publique d'après les analyses et publications
- L'augmentation de prescription d'antidépresseur suit probablement l'augmentation de la prévalence des troubles anxieux et dépressifs. Dans un contexte où l'épidémiologie nous indique que ces troubles restent sous-traités et diagnostiqués avec retard, l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs est possiblement une bonne nouvelle et ne plaide pas nécessairement en faveur d'une augmentation des prescriptions inappropriées
- Les antipsychotiques et les psychostimulants sont des cas à part

3 - Il existe des caractéristiques administratives et financières pour les produits de santé en psychiatrie, parmi lesquelles :

⁸⁰ Lors des trois volets de l'enquête EpiCov (mai 2020, novembre 2020 et juillet 2021), une personne sur quatre a été détectée avec un syndrome dépressif au moins une fois. Pour 17 %, cela est le cas lors d'un seul des trois volets, pour 6 % cela a concerné deux volets, et 2 % de la population a été détectée avec un syndrome dépressif lors des trois périodes. En novembre 2020, selon l'enquête EpiCov, 12,1 % de la population âgée de 15 ans ou plus déclarait prendre « des médicaments en lien avec des problèmes d'anxiété, de sommeil ou de dépression » (8,0 % chez les hommes et 15,8 % chez les femmes). Toujours selon l'enquête EpiCov, ils étaient 10,0 % dans ce cas en mai de la même année (7,1 % des hommes et 12,7 % des femmes).

- L'absence de liste en sus pour les hôpitaux psychiatriques qui ne sont pas tarifés par la T2A ;
- Sur le référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus⁸¹, il n'y a aucune indication en psychiatrie sur les 3167 indications ;
- Un accès aux innovations manifestement difficile tant pour le médicament que pour le DM : les rares innovations récentes sont très peu accessibles en France aux patients ;

Au-delà un sujet de mobilisation des industriels sur des marchés difficiles, avec de nombreux échecs au cours des dix dernières années.

4 - En 2023, quatre antipsychotiques de dernière génération ne sont pas accessibles en France : asénapine (Sycrest[®], troubles bipolaires), lurasidone (Latuda[®] antipsychotique schizophrénie), cariprazine (Reagila[®], schizophrénie), eskétamine (Spravato[®] dépression sévère et à risque d'autolyse). Ces produits ont obtenu un SMR important mais un ASMR V. Par ailleurs, dans le champ des DM, les stimulations cérébrales ne sont toujours pas généralisées, leur déploiement supposant notamment la création d'un acte spécifique⁸².

De plus, les services de psychiatrie des CHU et CH ainsi que les CHS (centre hospitalier spécialisé) sont financés, depuis 2022 selon plusieurs compartiments : dotation à la file active (T2A-like), qualité du codage PMSI, dotation populationnelle, activités de recours (MIG-like, malades difficiles...), qualité de prise en charge, recherche. Ceci devra être opérationnel d'ici fin 2025.

Dans ces conditions, l'absence de liste en sus⁸³ pose la question de la prise en charge par des molécules onéreuses en psychiatrie :

- Le déficit serait de ~450€ la séance d'Eskétamine, spray nasal dans un environnement hospitalier, dans le traitement des épisodes caractérisés résistants,
- Le déficit serait de ~150€ la séance de Zypadhera[®], antipsychotique à action prolongée dans le maintien des adultes schizophréniques stabilisés (source GHU Paris Psychiatrie et neurosciences).

5 - Même après commercialisation de certains médicaments en France, des problèmes d'accès au traitement peuvent perdurer. Un exemple récent est le Buvidal[®], buprénorphine dépôt d'action hebdomadaire ou mensuelle indiquée dans l'addiction aux opioïdes. Le Buvidal[®] a un statut de « traitement à usage professionnel », qui fait qu'il n'est pas disponible en officine de ville, et n'est pas pris en charge par l'assurance maladie. Son coût revient aux pharmacies à usage interne (PUI) des établissements hospitaliers ou des structures médicosociales. Parce que le prix du Buvidal[®] est au moins trois fois celui de la buprénorphine sublinguale, de nombreuses PUI ont refusé d'en acquérir, alors même que la spécialité bénéficie d'un ASMR-IV et que le retour des patients montre de vrais bénéfices. Des crédits spécifiques ont été débloqués par la DGOS sur les fonds d'intervention régionale ventilés par les ARS. Mais ces crédits sont très insuffisants, ce qui prive de nombreux patients à l'accès à ce traitement innovant.

6 – Toujours dans le registre des difficultés post commercialisation, d'après les auditions de la mission, certaines COMEDIMS seraient insuffisamment conscientes des difficultés rencontrées par le manque de solutions à la disposition des prescripteurs et bloqueraient les quelques options qui permettraient de soulager les malades, et/ou sous-estimeraient l'importance de pouvoir disposer de différentes solutions pour permettre de changer de molécules selon les besoins des patients. La question est d'autant plus importante qu'il existe une très grande variabilité inter-individuelle de la réponse thérapeutique et de la tolérance ce qui nécessite souvent de changer de traitement pour des problèmes de chimiorésistance ou de mauvaise tolérance, avant de trouver le bon

⁸¹ Mise à jour 6 avril 2023

⁸² Les utilisations actuelles ne font avec des actes « par assimilation ». La solution transitoire dure et n'est pas applicable à tous les établissements de soins.

⁸³ L'accès à la liste en sus pour des pathologies somatiques pour des patients hospitalisés en psychiatrie (CHS) a pour l'instant été résolu grâce à des partenariats CHS / H ou CHS / CHU.

traitement (particulièrement important chez les jeunes patients en début de parcours). La question des quelques produits disponibles à ASMR faible doit donc être examinée avec attention.

7 - Au-delà de la formation initiale des professionnels de santé, se pose la question de la mise en place de la re-certification périodique des professionnels de santé à l'Ordre peut être l'occasion de renforcer la formation relative à la prescription en psychiatrie.

Recommandations

Porter une attention particulière à l'accès aux produits de santé en psychiatrie. Pour cela, de façon urgente vus les enjeux, notamment :

- a. Construire une analyse des tendances récentes (post crise sanitaire) des produits de santé en psychiatrie, en intégrant les acteurs de l'écosystème et des laboratoires de recherche. Les bases publiques et bases de données de santé existantes devraient déjà fournir des informations utiles pour éclairer les débats actuels
- b. Faire une évaluation des problèmes d'accès existants aux produits de santé en psychiatrie, en ville et à l'hôpital. Construire notamment une analyse précise de l'accès réel des patients aux rares solutions récentes disponibles sur le marché, avec notamment une analyse des positions des COMEDIMS et des dépenses.
- c. Travailler à la construction d'une « liste » type liste en sus permettant l'accès aux molécules innovantes onéreuses. Approfondir la possibilité d'expérimenter des budgets « solutions innovantes » pour des hôpitaux pour faciliter l'évaluation et la diffusion de l'innovation en santé mentale
- d. Corriger d'éventuels biais ou difficultés spécifiques dans les procédures d'accès au marché (HAS et CEPS)
- e. Renforcer la formation pour une meilleure prescription spécifiquement dans ce domaine
- f. Intégrer les enjeux de prescription dans les plans Santé mentale (cf. recommandation B.1)

La délégation ministérielle à la santé mentale devrait être mobilisée sur ces sujets compte tenu de son rôle de coordination et d'impulsion. L'écosystème, y compris bien sûr les associations de patients, devrait être mobilisé. Les récents IHU et cluster (Brain & Mind) labellisés et financés dans le cadre de France 2030 devraient bien sûr être intégrés, en lien avec l'ANRS et l'INSERM.

Les travaux pourront être étendus à d'autres parcours spécifiques (comme les SSR ou la HAD) et d'autres pathologies ayant une dimension ou une perception de dimension sociétale (comme l'obésité).

Mesure F.6 – Limiter les exportations parallèles pour les produits à risque de pénurie

Les grossistes-répartiteurs portent une obligation de service public pour assurer la disponibilité des traitements aux patients en tout lieu et en toute circonstance, ils couvrent 80 % (en CA) des livraisons de médicaments aux officines. Ils appartiennent en partie à des groupes internationaux et le positionnement singulier de la France, en matière de prix, crée des effets d'opportunité qui peuvent contribuer aux tensions d'approvisionnement.

L'utilisation des données fiscales sur les grossistes-répartiteurs a pu permettre à la mission d'analyser la dynamique d'exportation *via* l'évolution de la part du chiffre d'affaires réalisée en dehors du territoire. On observe que les exportations sont en augmentation (+12,7 % par an en moyenne sur la période 2013-2021) avec un poids des exportations dans le chiffre d'affaires qui est passée de 0,8 % en 2013 à 2,4 % en 2021, soit un montant de 470 millions d'euros, et ce alors même que les pénuries se multiplient en France.

Le reste du circuit de distribution (20 %) s'appuie sur les ventes directes, un réseau de dépositaires et des groupements de pharmaciens, qui peuvent également être intéressés par des perspectives d'export, quand le prix français est en deçà des pays voisins.

Les pharmaciens d'officine, les groupements d'achats et les centrales d'achat sont déjà assujettis à une interdiction d'exporter, avec des sanctions en cas de non-respect (article L.5423-3 du code de la santé publique).

Il apparaît en revanche opportun d'étendre l'interdiction d'exportation, semblable à celle des grossistes-répartiteurs, aux distributeurs en gros à l'exportation (DGE), tels que définis au 7° de l'article R.5124-2 : à l'instar des grossistes-répartiteurs, une sanction financière pourrait leur être infligée en cas de non-respect de l'interdiction d'export.

Concernant les dépositaires (définis à l'article R.5124-2 du CSP), qui agissent pour le compte des exploitants, une interdiction d'export parallèle au sein de l'Europe, en cas de risque de pénurie, devrait être envisagée en la faisant porter également sur leur donneur d'ordre.

Recommandation

La mission propose de renforcer le suivi concernant les pratiques d'exports parallèle et d'élargir l'interdiction d'export parallèle dès inscription sur la liste ANSM aux distributeurs en gros à l'exportation avec les mêmes sanctions que pour les grossistes-répartiteurs. Une interdiction d'export parallèle au sein de l'Europe devrait également être envisagée pour les dépositaires et leur donneur d'ordre en cas de risque de pénurie.

G. Pour mieux anticiper l'avenir notamment grâce à des programmes de recherche et des approches parcours et *Value Based Health Care*

Plusieurs angles morts ont été identifiés dans le champ de la recherche en santé. L'apport des sciences sociales, de la médico-économie, du savoir expérientiel des patients et l'avancée des approches extra-médicamenteuses peuvent et doivent être mieux considérées et intégrées dans nos stratégies visant à construire les parcours de soins de demain.

Mesure G.1 – Prévoir un programme de recherche publique type PEPR en santé publique

La recherche en santé publique mérite d'être développée notamment sur des axes qui intègrent les produits de santé ou la prévention. Elle est interdisciplinaire et convoque de nombreux champs de connaissance : santé, épidémiologie, sciences humaines, économie de la santé, numérique, droit, modélisation, anthropologie... Les enjeux de transformation du système de santé, notamment les enjeux sur les parcours de soin, d'habitudes de prescriptions et de consommations, de sensibilité des acteurs aux dispositifs incitatifs et coercitifs, justifient à eux seuls le développement et la mobilisation de chercheurs de tous ces domaines.

Cette recherche pourrait s'appuyer sur une démarche participative, impliquant notamment les associations de patients. Certains projets mériteraient aussi d'être construits avec des partenaires privés, notamment assurances et industriels de la santé.

La mission est consciente qu'il existe déjà des travaux et des équipes, et souligne surtout le besoin d'étendre les travaux et de bien les connecter aux réflexions du Ministère chargé de la santé, en cohérence avec la stratégie nationale de santé en cours de définition, et aux autres acteurs publics⁸⁴.

La mission recommande de confier à l'INSERM, sous la supervision des administrations concernées, en lien avec l'ANSM, la construction d'un programme de recherche en santé publique :

- Qui soit construit dans une logique interdisciplinaire (épidémiologie, économie de la santé, sociologie, modélisation...)
- Qui investigue des questions comme la prévention (y compris sport et nutrition) ou l'exposome
- Qui facilite l'exploitation de données de santé

⁸⁴ Voir par exemple « dossier thématique sur les normes en santé – Journal du Droit de la Santé et de l'Assurance Maladie - 2015

- Qui mobilise des actifs comme les cohortes

Un financement type PEPR devrait être trouvé sur les budgets PIA / France 2030. Il serait important que le programme démarre assez vite vus les enjeux de transformation du système de soins.

Mesure G.2 – Construire un grand plan d'utilisation des données de santé à des fins d'évaluation en vie réelle, notamment en mobilisant les établissements de soins, le HDH et la CNAM, mais aussi les associations de patients (capacité de collecte de données, à financer)

Les données de santé représentent un important potentiel de recherche et doivent permettre d'améliorer notre appréhension / compréhension des enjeux liés, notamment, aux conditions réelles d'utilisation des produits de santé, aux pratiques professionnelles et à l'impact des produits de santé sur la qualité de vie des patients. Les données doivent aussi demain aider à une « bonne » tarification des parcours, y compris des produits de santé dans les parcours.

Sans attendre la création de bases supplémentaires, il est possible de beaucoup plus travailler et valoriser des bases existantes à des fins de santé publique, et notamment le système national des données de santé (SNDS), qui représente une source assez unique au niveau mondial. La mission a par exemple eu l'occasion de consulter les résultats d'une étude EPI-PHARE sur l'exposition médicamenteuse de la population pédiatrique française⁸⁵. Ce document dresse un panorama précis des prescriptions pédiatriques, avec des comparaisons internationales, qui devrait être un élément clé pour définir des orientations pour les pédiatres⁸⁶.

Le Health Data Hub est une initiative publique au service de l'exploitation des données de santé à des fins de recherche qui devrait davantage être mobilisée sur les questions d'évaluation. Outre l'accompagnement des acteurs dans l'obtention des données pour un projet donné, le HDH met en œuvre un catalogue de bases de données d'intérêt pour mutualiser les efforts de documentation, croisement, standardisation et contractualisation avec les utilisateurs. 10 premières bases sont inscrites au catalogue et comprennent des données médico-administratives nationales mais également des registres, entrepôts et cohortes. 28 autres bases sont d'ores et déjà identifiées pour la nouvelle version du catalogue et une cinquantaine d'entrepôts hospitaliers sélectionnés dans le cadre de l'AAP de France 2030 de soutien au déploiement des EDS pourront les rejoindre, ainsi que P4DP l'entrepôt de médecine de ville.

La mise en œuvre opérationnelle de ce catalogue reste freinée par certaines difficultés qui doivent être traitées, et qui seront abordées dans la mission Marchand-Arvier. Le point essentiel semble être de permettre un meilleur accès au SNDS, notamment pour la communauté de recherche, et son enrichissement progressif avec d'autres bases nationales de la statistique publique et du soin. En parallèle, le HDH et la DREES pourraient être mobilisées pour construire un programme ambitieux d'évaluation, en lien avec l'Inserm (cf mesure précédente). En complément des efforts à déployer pour mieux connecter les données "institutionnelles" d'acteurs comme les mutuelles, ce travail devrait intégrer la capacité des associations de patients à participer à la collecte des données ainsi que les derniers travaux de pharmaco-épidémiologie.

⁸⁵ EPI-PHARE - Equipe de recherche en épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique, INSERM UMR1153 – Université de Descartes – Décembre 2020

⁸⁶ A noter ce résultat inattendu sur la base des données utilisées : « la France prescrit 35 fois plus de corticoïdes systémiques et 5 fois plus d'antibiotiques que les Pays-Bas, notamment chez les moins de 6 ans »

Recommandations

- Bien intégrer les enjeux d'évaluation des Produits de santé en vie réelle dans les travaux récents sur les nouveaux modes d'évaluation des parcours et l'utilisation des données en vie réelle, autour notamment de l'INSERM, de l' AIS et des ministères et établissements de soin concernés (dans le cadre de France 2030)
- Confier à la DREES et au HDH, en lien avec l'Inserm, le soin de construire un programme d'utilisation des données de santé à des fins d'évaluation des produits de santé. L'ensemble des administrations et agences concernées devraient être sollicités, notamment la HAS, le CEPS et l' AIS.
- L'utilisation des données de santé dans le cadre de l'évaluation des produits de santé, en particulier dans le cas des accès précoces, nécessitant un accès rapide aux données, il est important d'accélérer la mise en œuvre d'une copie de la base principale et du catalogue du SNDS au HDH, afin de réduire les délais de mise à disposition des données de santé, puis de contribuer à son enrichissement progressif.
- La mobilisation du HDH serait une raison supplémentaire de régler les difficultés actuelles, avec des solutions long terme, mais aussi court terme (mobilisation d'équipes supplémentaires à la CNAM).
- Les efforts pour associer l'ensemble des associations d'usagers du système de santé (agrées ou non et donc y compris celles qui ne font pas partie de France Assos Santé), pourraient être confortés à cette occasion.

Mesure G.3 – Bien anticiper la place des produits de santé dans les parcours et les travaux de construction de futurs parcours et tarifications au parcours, notamment en s'appropriant les approches *Value Based Health Care*

Depuis des années, tous les acteurs soulignent l'importance de travailler sur les parcours, notamment ceux qui relient la ville et l'hôpital, dans une logique d'amélioration de la qualité et de maîtrise des coûts. L'approche par parcours permet également la comparaison des *outcomes* et des coûts des parcours.

Ainsi, le rapport de la DREES en 2018 soulignait que « les modalités de financement, via les ressources qu'elles permettent de consacrer à un patient donné et le signal qu'elles adressent aux différents professionnels du système de santé, sont un puissant moteur pour permettre des évolutions des comportements et des organisations ». Plusieurs modes de financement étaient envisagés :

- a. **Le paiement au suivi** sous la forme de forfaits par pathologie, assortis d'indicateurs qualité de la prise en charge des patients.
- b. **Le paiement à la qualité et à la pertinence** en intégrant pleinement les indicateurs de bénéfice patient aux côtés de ceux de soin.
- c. **Le paiement à la séquence de soins** permettant de rémunérer une séquence de soins à des acteurs qui aujourd'hui sont financés séparément.

Ces modes de prise en charge innovants doivent permettre de remplacer ou compléter le paiement à l'acte, au volume, en sensibilisant les acteurs de santé et les patients eux-mêmes. Ils doivent s'accompagner d'une révision du mode de financement qui à son tour doit soutenir cette attention collective. Cette réflexion doit donc être menée en parallèle de la réforme en cours de la tarification hospitalière.

Recommandations

Lancer, en complément de la réflexion en cours sur la tarification hospitalière, un groupe de travail sur les enjeux de tarification des parcours de soin. Ce groupe pourrait commencer par « rapatrier » en France les expériences existantes dans les pays nordiques, aux Etats-Unis ou encore aux Pays-Bas, connues sous le terme de *Value Based Health Care*. Il pourrait également utilement repartir du rapport Aubert de 2018.

Par définition, ce groupe intégrera la dimension « produits de santé », puisque médicaments comme dispositifs médicaux font partie intégrante des parcours.

Ce travail sera l'occasion d'approfondir les approches « *Value Based Sourcing* » ou achats de produits de santé intégrant les *outcomes*. Voir recommandation C.6.

Mesure G.4 – Accélérer les travaux facilitant les investissements privés en R&D et en capacité de production sur de nouveaux antibiotiques en cas de crise sanitaire avec une dimension antibiorésistance

Différents travaux ont été menés par les administrations de nombreux pays, notamment coordonnées par la Commission, pour définir un modèle économique pour que des acteurs privés investissent dans des programmes de recherche et des capacités de production pour des produits qui n'ont vocation à être mis sur le marché qu'en cas de crise sanitaire. Il s'agit par définition de processus de régulation très particuliers. Le modèle américain BARDA, bien connu depuis la crise COVID, a notamment été étudié. La structure HERA, direction spécifique de la Commission, a été créée à cette fin.

Les travaux de type réglementaires doivent s'appuyer sur des travaux de recherche, d'une part sur l'antibiorésistance, d'autre part en économie de la santé. Le niveau très élevé des coûts conduit naturellement à aborder aussi le sujet au niveau européen.

Dans ce domaine également, un lien avec les travaux et les financements de France 2030 est indispensable, notamment avec la stratégie d'accélération (SA) « maladies infectieuses et émergentes » et le nouvellement labellisé BioCluster Français d'Innovation en Infectiologie (BCF2I).

Recommandations

- a. S'assurer que les travaux relatifs à l'antibiorésistance, en lien avec la Commission, dans leur volet « modèle économique », avancent au meilleur rythme possible compte-tenu des enjeux de santé publique, voire économique et géopolitiques.
- b. Vérifier que les financements prévus pour les programmes (notamment la Stratégie d'accélération Maladies Infectieuses et Emergentes du programme France 2030) comme la mobilisation des experts sont à la hauteur des enjeux, et sont pensés pour traiter le "continuum" de la problématique de l'antibiorésistance, depuis la recherche jusqu'à la prévention et au soin.
- c. Vérifier que les échanges en France entre le MSP et le MinARm (Service de Santé des Armées, Agence Innovation Défense) ne méritent pas d'être mieux structurés.
- d. Compte-tenu des pistes à l'étude sur les modèles économiques, bien anticiper les articulations de projets envisagés avec les dispositifs de fixation de prix existants.

Mesure G.5 – Suivre avec attention les dynamiques et initiatives américaines (notamment IRA et Pasteur Act) et anticiper leurs conséquences pour la France

La crise COVID a été l'occasion de réaliser par tous la force des Etats-Unis en matière d'industries de santé, et la diversité des leviers d'intervention publique, avec notamment l'agence publique BARDA. Le sujet de la régulation du système de santé – et des produits de santé - aux Etats-Unis est un sujet complexe, à la fois très technique et très politique. Sans entrer dans le détail, il est clair que des textes récents (comme ceux sur la transparence des contrats d'assurance santé), des projets ambitieux voire très ambitieux en matière de relocalisation et d'innovation, ou encore des travaux massifs sur l'antibiorésistance soutenus par des budgets publics -projet de *Pasteur Act*) peuvent avoir des conséquences importantes sur les industriels, américains ou pas, et donc sur leurs objectifs de prix et volumes en France.

Clairement, l'objectif du gouvernement américain est de faire baisser les prix, pour les rapprocher de ce qui est pratiqué en Europe.

Recommandations

- a. Suivre avec attention les initiatives américaines en matière de système de santé et de produits de santé, et anticiper les conséquences pour la France et l'Europe
- b. Porter une attention particulière au projet de *Pasteur Act* sur l'antibiorésistance, en lien avec les autres pays européens et la Commission

H. Pour une organisation de l'Etat et une gouvernance adaptées aux enjeux

La gestion des enjeux liés aux médicaments et aux dispositifs médicaux est, plus que jamais depuis la crise du covid, l'affaire de tous, à commencer par les citoyens eux-mêmes. Ces enjeux sont multiples : accès aux traitements, nouveaux parcours de soins, souveraineté et industrialisation, décarbonation et plus généralement environnement, soutenabilité financière du système de protection sociale, ... mais aussi antibiorésistance, balance commerciale, données de santé, etc. Il est important de souligner que beaucoup de ces enjeux sont récents – y compris les sujets de données de santé et plus généralement d'innovation – ce qui explique largement la situation actuelle.

Aussi, la situation apparaît depuis longtemps, mais encore davantage aujourd'hui, comme peu satisfaisante : la multiplicité des acteurs publics avec des statuts différents (directions d'administration centrale et agences, Etat et sécurité sociale, autorités indépendantes, ...) rend le processus d'alignement et de décision extrêmement complexe pour l'ensemble des parties concernées. Le constat général est celui d'une organisation qui ne facilite pas le travail des administrations entre elles pour assurer leur mission tout en respectant un alignement et une cohérence globale des initiatives. Du côté des associations de patients et des industriels, cette organisation ne permet pas la lisibilité de l'action publique et sa prévisibilité. Elle est en outre pour tous un facteur de frustration ne permettant pas un dialogue fructueux notamment autour des données et des analyses.

Cette situation appelle d'après la mission :

- i. Des adaptations de l'organisation de l'Etat et la mise en place d'une coordination régulière entre les administrations pour avoir une cohérence de l'action publique, notamment avec l'Agence Innovation Santé et France 2030
- ii. Un effort particulier d'organisation du travail collectif sur les sujets de prospective
- iii. Un effort particulier d'organisation pour mieux aborder les équations économiques des acteurs privés notamment à des fins de régulation
- iv. Un effort particulier d'organisation pour anticiper et approfondir les dimensions communautaires de nombreux sujets
- v. Un rôle renforcé du CEPS dans son périmètre et dans son fonctionnement
- vi. La création d'espaces de travail avec tous les acteurs pour à la fois donner une capacité de partage et d'anticipation des enjeux généraux, mais aussi construire avec les acteurs des solutions pragmatiques qui intègrent l'ensemble des contraintes et des enjeux
- vii. Un effort particulier pour prendre en compte la voix des patients, notamment la vie avec la maladie

Mesure H.1 – Adapter l'organisation des administrations centrales pour permettre une meilleure cohérence de l'action publique, notamment avec le programme France 2030

La question de la cohérence des politiques qui touchent aux produits de santé a été citée lors de presque toutes les auditions : rôle du médecin, du pharmacien, de l'établissement de soins ; bonne prescription ; financement

du système de santé ; plan cancer ou approches pédiatriques ; politiques personnes âgées ; essais cliniques ; industrialisation ; Europe, etc.

La stratégie de réindustrialisation de la France y compris dans le domaine des produits de santé, la politique d'industrie verte, les plans DeepTech/ startup Nation, sont autant d'occasions, relativement récentes, de définir des objectifs interministériels et d'adapter les outils et procédures pour mettre en cohérence les politiques publiques. Il pourrait être utile d'ailleurs de formaliser une stratégie globale des produits de santé, respectueuse des 4 grands objectifs que sont l'accès des patients à l'innovation, l'absence de pénuries pour les produits matures essentiels à la santé, la souveraineté sanitaire (qui passe par la relocalisation de la production) et le respect des contraintes budgétaires.

Pour ne prendre que des exemples liés au programme France 2030, une bonne cohérence devrait permettre par exemple :

- De bien prendre en compte les enjeux d'accès au marché dans les financements des startups de la santé
- De tirer profit des relations avec les startups pour mieux anticiper l'innovation accessible pour le système de soins
- De mobiliser les efforts notamment financiers sur les essais cliniques pour amplifier les évaluations académiques des produits de santé.

Mais aujourd'hui, les travaux réguliers inter-services de politiques publiques sont limités, et interviennent souvent pour la préparation des PLFSS (avec un angle très financier) ou la préparation et le suivi des CSIS. Il nous semble qu'il y aurait beaucoup de valeur à avoir un échange plus régulier et cohérent qui intègre les différentes dimensions, notamment :

Citons quelques opportunités de travaux plus ou moins collectifs entre administrations, qui pourraient faire partie d'un programme de travail, par construction pluriannuel (cf. recommandation G.4).

- La préparation des PLFSS
- La position de la France sur les textes communautaires
- Les sujets de pénurie
- La préparation des crises sanitaires ou non
- Le suivi de la santé du secteur des produits de santé (y compris lancement d'études et analyses)
- Le positionnement de la France en recherche fondamentale et clinique en sciences de la vie /médecine (vu le rôle des industriels), et la préparation de stratégies de recherche sur quelques priorités fléchées b
- La préparation et le suivi des CSIS
- Le suivi des actions de France 2030 santé qui concernent des produits de santé
- Les doctrines du CEPS telles que formalisées dans des LOM
- Les articulations entre les enjeux civils et militaires (Service de Santé des Armées, Agence Innovation Santé)

Un travail plus régulier entre les administrations concernées du MSP aurait aussi de la valeur, notamment entre DGS (enjeux de santé publique, antibiorésistance, ...), DGOS (liste en sus, bonnes pratiques hospitalières, parcours de soins, PHRC, ...), DGCS (accès aux soins des plus démunis, personnes âgées ... avec la HAS, l'ANSM et le CEPS.

Recommandations

Dans un contexte où une approche plus globale des produits de santé est indispensable, la mission recommande

- D'organiser une coordination permanente entre les structures pertinentes du MSP (DGS, DGOS, DSS), sans oublier les équipes plus modestes que sont la DGCS (personnes âgées), la DREES/HDH (les études, les statistiques publiques), la direction internationale, la DNS (qui pourrait d'ailleurs prendre la coordination de certains sujets comme les logiciels de prescription) et le SG a minima dans son rôle de coordination des ARS.
- De clarifier certaines organisations ou processus de travail :
 - Autour du rôle de la DNS sur tous les sujets numériques. Par exemple, la DNS pourrait coordonner les sujets liés aux logiciels d'aide à la prescription (LAP),

- Autour des sujets achats et du programme PHARE et du rôle d’expertise que pourrait jouer le CEPS dans les achats des Produits de santé. Par ailleurs, l’articulation entre les acteurs paraît clé pour progresser sur les sujets achats responsables (cf. recommandation D.6),
- Autour de la mobilisation du HDH mais aussi de l’INSERM, de la DGOS, et de l’AIS sur les données de santé et les infrastructures nécessaires,
- Entre le MSP et le MinArm sur les sujets de produits de produits de santé de façon générale, et sur les questions de maladies infectieuses et émergentes en particulier,
- De mettre en place au niveau des Directeurs des organisations publiques concernées, DAC et agences (AIS, DGS, DGOS, DSS, DNS, CNAM, CEPS, HAS, ANSM, DGE, SSA, etc.), un comité permanent pour élaborer et suivre la stratégie pour les produits de santé. Le CEPS et l’AIS pourraient jouer un rôle particulier dans le secrétariat des projets ou groupes de travail.

Mesure H.2 – Renforcer le CEPS dans un rôle central et interministériel de coordinateur, en lui assurant les moyens techniques et humains de ses tâches et en adaptant sa gouvernance

Le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel, est par nature au cœur de l’accès au marché et financement des produits de santé. Son rôle est aujourd’hui d’être principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux. Son rôle se complexifie depuis qu’il prend en compte dans les prix de plus en plus de critères, et alors que la diversité des modèles économiques des industriels rend l’asymétrie d’information entre les industriels et le CEPS sur les enjeux et les coûts, encore plus complexe à gérer.

Plusieurs évolutions semblent indispensables pour permettre d’une part que le CEPS puisse mieux assurer la mission de négociation des prix, mais aussi que cette négociation puisse être plus intégrée dans les politiques publiques notamment les politiques sanitaires, et qu’enfin que l’expertise – à renforcer – puisse mieux rayonner sur les équipes en charge de Produits de santé dans l’administration.

Les axes concernés incluent

- L’intégration du CEPS dans les travaux de prospective et de santé publique (avec AIS, DGS, INCA, DGE, etc...)
- L’articulation entre le CEPS et les achats hospitaliers (sous coordination DGOS), notamment le programme PHARE, particulièrement dans un contexte où les objectifs des achats hospitaliers, publics comme privés, doivent s’enrichir d’objectifs non financiers
- L’articulation entre le CEPS et ce qui permet le suivi des enjeux médico-économiques qui vont devenir encore plus clés, qu’il s’agisse de thérapies cellulaires et géniques ou de dispositifs médicaux
- L’articulation avec les sujets numériques en santé, portés notamment par la DNS
- L’articulation avec les politiques de données de santé, notamment données en vie réelle, avec entre autre des sujets portés par l’INSERM/F-Crin et le HDH (au sein de la DREES)
- Le partage de cartographie d’acteurs avec la DGE
- La capacité à mieux cerner des enjeux locaux ou conjoncturels avec des liens avec BPI à construire
- L’ensemble des questions de transition écologique, notamment logistique, industrie mais aussi usages.
- L’articulation avec les approches startups /Next 120/ French tech.

L’évolution des missions, mais probablement surtout le renforcement des capacités d’analyse et de négociation, le besoin de réduire les délais, exige un renforcement significatif du CEPS :

- Dans son positionnement, plus d’acteur clé, moins d’équipe technique en charge d’un processus administratif
- Dans ses moyens humains : évolution des effectifs, pour plus d’expertise par exemple d’analyse financière, plus d’ETP, sur les sujets DM en général et digital en particulier

- Dans ses moyens en systèmes d'information et en études : accès à des bases de données, à des expertises ad hoc.
- Dans son support administratif : la situation administrative actuelle, avec un support d'emploi à la DSS, est perfectible. Un rattachement aux services du PM pourrait être une solution.

Pour juger le coût des mesures suggérées, il est important de prendre en compte le fait que le CEPS est en charge de gérer un poste de coût de plus de 40 Md€ de dépense sociale, avec des objectifs d'impact de baisse de prix entre 800 M€ et plus d'un milliard d'euros.

A noter que le CEPS a développé les relations avec les associations de patients, mais ce travail mériterait d'être mieux connu, approfondi, et élargi à des associations non représentées par France Asso Santé.

Recommandations

- Repenser la mission du CEPS pour le placer comme un acteur clé des dispositifs de pilotage des politiques concernant les produits de santé dans leurs dimensions sanitaires, économiques et industrielles. Créer les liens manquants ou peu développés (plans de santé publique, environnement, innovation, ...), afin de créer de la cohérence dans les politiques de façon « native ». Dans ce cadre, bien s'intégrer dans les travaux de l' AIS sur la prospective (dont les horizons scannings)
- Redonner au CEPS sa place de négociateur unique concernant les produits de santé en lui confiant la négociation de la télésurveillance, de la PECAN, de la PECT et du forfait innovation
- Avoir une approche plus dynamique de l'usage des lettres LOM (lettre d'orientation ministérielles) qui permettent une transparence sur le cadre des décisions gouvernementales sur le prix des Produits de santé.
- A court terme, fixer plus précisément les objectifs de baisses de prix fixés au CEPS pour limiter l'impact sur les produits matures essentiels et garantir un effet pérenne de la régulation (effet pluriannuel des négociations)
- Définir de nouvelles règles facilitant une plus forte autonomie de fonctionnement dans un cadre plus précis qu'aujourd'hui
- Revoir le cadre d'emploi et les budgets (systèmes d'information, études, achats de bases de données, etc...) pour les adapter aux enjeux.
- Revoir le rattachement administratif, en étudiant en priorité un rattachement administratif au Services du Premier Ministre
- Élargir et faire connaître les travaux entre le CEPS et les associations de patients, en élargissant aux associations non-membres de France Asso Santé. Donner plus de puissance aux réunions régulières par exemple en communiquant en amont le calendrier d'examen des différents produits. Procéder plus régulièrement à des auditions des associations de patients.

Mesure H.3 – Accélérer les travaux de prospective en santé, notamment type *horizon scanning*

Le débat sur la prospective en santé n'est pas nouveau et a déjà fait l'objet de travaux et débats dont il est utile de rappeler quelques éléments :

- Comme souligné dans le rapport du HCAAM de 2021⁸⁷, la mise en œuvre d'une gestion pluriannuelle des dépenses de santé permettrait de mieux répondre aux besoins de santé, d'adapter le système de soin, son financement et la coordination des acteurs concernés. En effet si l'ONDAM est un outil performant de maîtrise de la dépense, il ne parvient pas à assurer une allocation des ressources toujours cohérente avec les besoins et les priorités d'une stratégie de santé publique. Mais cette gestion pluriannuelle, alors que

⁸⁷ Rapport du HCAAM sur la régulation du système de santé – HCAAM – adopté le 27 mai 2021

l'innovation médicale et le numérique transforment les systèmes de santé, supposent une capacité d'anticipation au moins à quelques années de innovations.

- b. L'Inca a commandé il y a quelques années un horizon scanning pour l'oncologie qui était très apprécié. Il semble avoir été prévu une ré-internalisation. L'Allemagne et la Belgique semblent avoir des éléments de ce type à disposition pour leurs travaux de chiffrage.
- c. Parmi les éléments souvent considérés comme manquant se trouve une analyse des tombées de brevets
- d. La nouvelle Agence Innovation Santé (AIS) est chargée de coordonner les travaux sur la prospective en santé, sachant que la prospective scientifique a vocation à être coordonnée par l'Inserm. De fait, existent différentes utilisations de travaux de prospective : pilotage de la recherche amont, éclairage des besoins du système de santé, anticipation des enjeux de remboursement, ..., en lien avec les acteurs publics et privés.
- e. La capacité d'un système de santé à suivre et sanctuariser des économies liées à l'arrivée d'innovation fait débat. Par exemple, a souvent été posée la question de savoir si les économies en lits d'infectiologie prévues par l'arrivée du SOVALDI étaient réelles.

Recommandations

- a. Faciliter la mise à disposition des décideurs des différentes organisations du MSP d'études type *horizon scanning*, centrées pour commencer sur des domaines clés d'innovation. Il est possible que la commande à un prestataire (probablement international) soit la méthode adaptée au moins pour les premières années. Examiner les projets d'achats avec d'autres pays européens (par exemple le projet portugais).
- b. Créer des règles pragmatiques autour du partage des résultats et des outils de prospective, notamment en termes de stratégie sanitaire, et d'impacts financiers et organisationnels.
- c. Mettre en place une gouvernance de partage réguliers avec les acteurs concernés (industriels en particulier) des résultats et des enseignements des études type *horizon scanning*
- d. Utiliser dans les travaux de préparation du PLFSS des éléments des *horizon scanning* existants
- e. Mettre en commun au sein de l'Etat les bases permettant l'anticipation des tombées de brevets
- f. Mettre en commun en sein de l'Etat les travaux permettant de travailler de façon fine sur l'impact du vieillissement de la population
- g. Identifier deux « preuves de concept » (médicament et DM) pour construire des programmes anticipant et accompagnant l'arrivée de thérapies innovantes sur l'organisation des soins (ex : thérapies géniques pour les médicaments, DM dans le domaine cardiovasculaire pour les dispositifs médicaux, les deux ayant en commun d'être des domaines de fortes innovations impactant aussi une transformation des métiers à l'hôpital).

Mesure H.4 – Mieux prendre en compte la dimension nécessairement pluriannuelle des projets de maîtrise et de bonne pratique

Dans son rapport de 2021⁸⁸, le HCAAM (Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie) rappelle que « *Le constat de la Commission pour l'avenir des finances publiques selon lequel : « notre gouvernance des finances publiques (...) est court-termisme et nous conduit à nous concentrer sur des politiques de rabot budgétaire au détriment de réformes structurelles de moyen et long terme, s'applique pleinement au secteur de la santé »*

Mis en place par les ordonnances de 1996 pour maîtriser les dépenses d'assurance maladie, l'ONDAM est voté par le Parlement dans le cadre des LFSS. Son champ couvre la plus grande partie des dépenses de la branche maladie. L'ONDAM doit résoudre quatre enjeux de régulation :

- définir la fraction de la richesse nationale consacrée à la santé et, au sein de celle-ci, sa part « socialisée »
- assurer la soutenabilité des finances publiques
- allouer la dépense correspondante entre les différentes composantes de l'offre de soins
- déterminer la rémunération des offreurs de soins »

⁸⁸ Cité ci-dessus.

Son cadre est annuel et s'inscrit cependant dans le cadre d'une trajectoire pluriannuelle indicative qui tient compte des différents éléments de contextes disponibles.

Depuis 2004 il a un caractère contraignant et est encadré par les recommandations d'un comité d'alerte. En conséquence, l'ONDAM est respecté depuis 2010 en actionnant une régulation rigoureuse en particulier sur les produits de santé, et a notamment permis l'arrivée d'innovations de rupture grâce à une maîtrise des coûts et des prix. Pour autant les effets de ce type de régulation atteignent aujourd'hui leur limite et la faiblesse des approches pluriannuelles ne permet pas d'identifier les efficacités de ces innovations pour le système de soin et de l'allocation des enveloppes.

Pour apporter de la visibilité en période d'accélération de l'innovation thérapeutique et optimiser la construction budgétaire, le renforcement d'une approche voire d'un cadre de construction pluriannuel (considéré par un rapport du Sénat comme « théorique ») doit permettre un pilotage éclairé par l'ensemble des parties prenantes.

Cela reposerait sur 4 objectifs temporels, afin de fixer d'une part les orientations de long terme, d'assurer la flexibilité des dépenses, d'anticiper l'arrivée des innovations et leur impact et enfin d'éclairer les acteurs (Rapport IQVIA 2023).

Cette mesure est très attendue par les industriels, et le rapport du HCAAM reprend en détail les mesures et leurs bénéfices, et était considérée comme « très cohérente » avec les conclusions du dernier CSIS.

Recommandation

S'appuyer notamment sur les conclusions du rapport HCAAM de 2021 pour travailler sur les enjeux de pluri-annualité des travaux relatifs à l'ONDAM et plus généralement sur la maîtrise économique et financière de la dépense de santé. Pour cela :

- Elargir à une vision pluriannuelle « roulante » les travaux de construction de l'ONDAM pour à la fois mieux prendre en compte des tendances anticipables (comme le vieillissement de la population, des données épidémiologiques, ...), la diffusion de l'innovation dans le système de prévention et de soins, et les actions pluriannuelles lancées, l'ensemble pouvant s'appuyer sur des travaux de santé publique/économie de la santé à développer (cf. recommandation G.1) et sur les travaux type horizon scanning (cf. recommandation H.3).
- Travailler davantage sur des approches pluriannuelles avec des programmes constitués de grappes de mesures qui se complètent sur plusieurs années
- Travailler sur une capacité à partager avec les partenaires sur les hypothèses, à développer des outils de mesure et de suivi partagés,
- Envisager les conditions d'une présentation de l'ONDAM « en fonction de la destination des soins et non plus des producteurs de soins » et supprimer les cloisonnements pour mieux capturer les efficacités.

L'objectif d'une telle approche est multiple, notamment :

- stimuler des travaux pluriannuels sur l'optimisation du système de soins
- stimuler des travaux avec des approches par parcours (cf. la recommandation sur *Value Based HealthCare* (cf. recommandation G.3)
- Favoriser les liens entre les approches prospectives /épidémiologiques et les programmes de maîtrise de la dépense.

La mission recommande de lancer les travaux pour mise en place au plus tard pour le PLFSS 2026. Différentes structures existantes ou un groupe *ad hoc* pourraient être mobilisés.

Mesure H.5 : Renforcer le suivi des délais administratifs

De façon absolue comme en tenant compte du fait que nombre d'entreprises du secteur des produits de santé sont internationalisées, il est très préoccupant de noter qu'un tiers des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2018 et 2021 ne sont toujours pas disponibles pour les patients français à fin 2022 contre 13 % en Allemagne, et ce malgré un mécanisme d'accès précoce qui concerne 17 % de ces AMM.

Cette situation semble stable et un tiers de ces situations sont liées à des délais d'évaluation et de négociation. Si des progrès ont été réalisés, l'observatoire mis en place par les industriels (LEEM) montre que trois étapes sont particulièrement sensibles :

- Les délais d'évaluation par la HAS (140 jours versus 90 jours dans la directive européenne),
- Les négociations de prix (90 % d'entre eux ont un délai supérieur à la recommandation européenne)
- Et la publication au JO (le délai administratif de publication des prix au JO atteint 110 jours en 2021 en très forte hausse).

Les différences de délais entre la France et des pays voisins sont multifactoriels, certains provenant de stratégies de négociation des industriels.

Les enjeux pour les entreprises sont considérables, et les industriels internationaux citent souvent les médiocres délais français comme un des éléments déterminants de l'image de la France pour le secteur. Pour les jeunes ou petites entreprises, les délais peuvent être dramatiques. Les difficultés de certaines sont souvent exprimées par les fonds d'investissement comme une des faiblesses – mystérieuses – françaises.

Il semble donc clé de prendre à bras le corps tout ce qui peut aider à réduire ces délais. La question - maintes fois repérée mais toujours pas résolue – des délais de publication au Journal Officiel des décisions du CEPS est un excellent candidat à des actions déterminées.

Il est probable que des efforts très raisonnables d'investissements en système d'information seraient de nature à sécuriser les délais.

Recommandation

- Prévoir une *task force* interne à l'administration pour régler au plus vite les sujets les plus simples, notamment ceux relatifs aux délais de publication des décisions du CEPS. Anticiper d'éventuels besoins de budgets SI (modestes). En profiter pour regarder les sujets de transmission des décisions du CEPS et de la DSS (« liste Coll ») aux établissements de soin (qui semblent avoir aussi besoin d'un SI⁸⁹).
- Réunir dès l'automne 2023 les acteurs concernés pour établir un pilotage systématique de type « tour de contrôle » d'un ensemble des indicateurs à définir. Ce travail de définition pourrait être l'occasion de comprendre quels sont les délais les plus handicapants par type d'entreprise (les jeunes biotechs, les grands groupes internationaux, ...). Le pilotage systématique et partagé de ces délais entre l'administration et les industriels est essentiel pour assurer l'accès le plus rapide possible à l'ensemble des patients à l'innovation dans le droit commun et parallèlement l'attractivité et la compétitivité du secteur.

Mesure H.6 – Développer les capacités de l'Etat en analyse micro-économiques du secteur des produits de santé (mobilisation des données existantes, mise en réseau, recrutement)

La mission a constaté un manque de profils type d'analyste micro-économique au sein des différentes équipes de l'Etat traitant des produits de santé. Cette connaissance des secteurs, la compréhension de la création de

⁸⁹ La procédure semble très manuelle, avec un suivi des publications au JO par des centaines d'établissements, et des procédures d'entrée des changements de prix dans les bases hospitalière qui semble mériter une automatisation

valeur et des marges, l'analyse de la dispersion des résultats par catégorie, entre les plus rentables et les moins rentables par exemple, sont pourtant des éléments clef pour la construction des mesures de régulation, la négociation des tarifs par le CEPS et la bonne articulation avec les outils de la politique industrielle.

Bien sûr, le pôle d'expertise – ou le réseau d'expertise – à créer, qui pourrait être logé au CEPS, devrait être à la disposition de l'ensemble des équipes de l'Etat et de la Sécurité sociale qui traitent des produits de santé, notamment l' AIS, la DGE et la DGCCRF.

La mission a réalisé différentes analyses de la santé du secteur sur l'ensemble de la chaîne, en intégrant la distribution, et en mobilisant plusieurs sources, notamment les données agrégées et anonymisées de la DGFIP⁹⁰ et les données boursières pour les laboratoires pharmaceutiques (les 20 laboratoires qui font 65 % du chiffre d'affaires du secteur en 2021 sont internationaux, ce qui limite la capacité d'utiliser les liasses fiscales non consolidées).

Recommandation

La mission estime que des travaux d'analyse micro-économiques du secteur des produits de santé devraient être développés, inscrits dans la durée, et mobilisés pour renforcer la capacité d'analyse régulière, en soutien de la régulation des prix par le CEPS :

- Structurer une capacité à faire des analyses économiques sectorielles pour pouvoir mieux construire la régulation des différents segments d'entreprises, en faisant des simulations *ex ante* et des évaluations *ex post* des mesures. L'accès aux données passe probablement par des coopérations à monter avec la DGFIP et l'ACOSS, peut être également avec la DG Trésor, en tenant compte évidemment de toutes les règles qui régissent le secret fiscal et le droit des affaires. Le MSP peut évidemment s'appuyer sur la DREES et l'INSEE sur ces sujets.
- Renforcer les capacités à utiliser des bases publiques comme celles que plusieurs pays nordiques ou l'Espagne ont récemment développées d'après les auditions de la mission (certains sont d'accès payant). La Commission Européenne est également très riche en données.
- Renforcer les moyens d'achat d'études de marché et d'analyses financières par le CEPS et les effectifs d'analystes financiers au MSP (a priori, à positionner au CEPS).

Mesure H.7 – Intégrer l'administration française dans des réseaux d'échanges de données sur les produits de santé et la régulation des systèmes de santé

La mission a eu l'occasion de réaliser que la France semble relativement mal intégrée dans les réseaux d'experts internationaux qui travaillent sur les comparaisons internationales et/ou sur des nouveaux modèles de régulation.

Par exemple, l'OCDE a des données lacunaires sur beaucoup de séries de données pour la France. La cause racine est probablement à chercher du côté de la faiblesse des moyens en économie de la santé (cf. recommandation G.1).

Recommandation

- a. Construire un programme de travail et d'échange avec la Commission et l'OCDE sur les données de régulation et de prix, en intégrant notamment la DREES, la DAEI, la DSS et le CEPS.
- b. Repérer également les bases de données privées, et les bases publiques et privées utilisées par les industriels

⁹⁰ Dans le respect évidemment de toutes les règles d'utilisation des données fiscales à des fins d'analyse économique.

Mesure H.8 – Prévoir un effort particulier d'organisation pour anticiper et approfondir les dimensions communautaires de nombreux sujets

Les enjeux européens pour les produits de santé sont nombreux, par exemple :

- Des textes communautaires encadrent de nombreux processus français, notamment en matière d'évaluation et d'accès au marché (par exemple le règlement NDR),
- Il existe des initiatives particulières comme celle sur les pénuries,
- Des initiatives récentes comme HERA sont focalisées sur des enjeux de santé publique avec un fort volet produits de santé,
- Des textes non spécifiquement santé encadrent beaucoup les actions de la France comme le régime des aides d'Etat.

Ainsi, sur le plan de la gestion des pénuries, comme le souligne le rapport du Sénat « les textes législatifs ambitieux de 2021 et 2022 ont confié un rôle renforcé à l'Agence européenne du médicament (EMA) en matière de prévention des pénuries et ont institué l'HERA (Autorité de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire), capable d'effectuer des achats communs pour les pays de l'Union. Ces avancées prometteuses doivent être poursuivies et approfondies, notamment dans le cadre du « paquet législatif présenté en avril 2023 »

Le programme EU Fab lancé par HERA sur la réservation de capacités de fabrication de vaccins pour répondre rapidement à une pandémie, pourrait également être réformé pour permettre à HERA de réserver des capacités de fabrication de médicaments critiques afin de pouvoir répondre rapidement à une pénurie.

A court terme, la renégociation de la directive médicament est un enjeu majeur pour les entreprises du secteur de la santé.

Bien s'organiser, dans l'administration et avec les écosystèmes santé pour obtenir des textes et des modes d'application des textes utiles pour le système de santé français est un enjeu majeur. Les auditions suggèrent qu'il y a des marges de progrès pour mieux anticiper les textes, partager les enjeux et agir au niveau communautaire. Dans les mois qui viennent, les enjeux semblent concerner a priori :

- La révision de la directive médicament
- La mise en œuvre du règlement MDR (sujet non terminé)
- Les sujets pénuries
- L'accélération de l'initiative HERA (cf. recommandation G.4)
- Les PIEEC sur l'innovation santé qui progressent lentement
- La question des aides à l'investissement pour des projets de relocalisation en santé, sur le modèle de ce qui est possible dans les puces ou les batteries, donc d'un éventuel PIEEC réindustrialisation en santé
- Les questions de concurrence sur les normes environnementales et sociales des pays hors UE pour la production de principes pharmaceutiques.

Recommandations

Bien organiser la mobilisation des administrations françaises et des acteurs de l'écosystème français de santé pour avancer en additionnant les forces sur les différents sujets clés pour la France ; l'anticipation et la coopération entre les acteurs sont clés pour obtenir des résultats. Sont notamment concernés pour les 18 prochains mois :

- Les révisions de directives, notamment la Directive médicament ;
- Les efforts sur les pénuries et HERA, avec des enjeux par exemple sur l'antibiorésistance et les vaccins ;
- Les PIEEC et sujets d'aide d'Etat.

Mesure H.9 – Créer rapidement des espaces de travail stratégique et technique entre l’Etat et les représentants des industriels pour mieux piloter les dispositifs, au-delà des aspects seulement réglementaires, et permettre une meilleure prévisibilité

La situation actuelle est insatisfaisante pour les associations de patients, les syndicats et associations d’industriels voire pour les industriels individuellement.

L’organisation d’un « guichet » pour les industriels à l’AIS, d’une organisation dédiée à l’ANSM, la création de G-Nius à la DNS, alors que la DGE et BPI reçoivent par ailleurs les entreprises, sont des progrès importants pour les industriels. Mais la situation reste complexe et surtout inefficace pour tous sur le plan des relations avec les syndicats d’industriels et les associations de patients.

- Malgré des instances existantes (CSIS, comités d’interface, comité de pilotage de la politique conventionnelle prévue dans l’accord-cadre du CEPS sur le médicament, comités génériques...), le dialogue entre les pouvoirs publics et les acteurs du médicament ne permet pas une approche globale et stratégique ni de concerter et préparer en amont les décisions. Le champ du DM est particulièrement concerné avec une absence d’accord-cadre avec le CEPS depuis 2014.
- Les référentiels et les méthodes de calcul sont différents selon les acteurs, avec par exemple un suivi en chiffre d’affaires pour l’industrie et en dépenses remboursées pour l’administration ou des méthodes de calcul différentes des baisses de prix selon les approches CEPS ou ONDAM, ce qui nuit à l’établissement d’un dialogue étayé par un suivi partagé des données.
- Il semble exister un accord général tant de l’administration que des acteurs économiques sur le rôle essentiel de la politique conventionnelle malgré ses imperfections, en particulier pour apporter de la flexibilité par rapport au vecteur législatif et un cadre d’échange. Les attentes sont partagées en termes de meilleur suivi et d’anticipation.

La mission a cherché les conditions d’un renforcement de la concertation pour plus d’anticipation et d’efficacité, en partant de ce qui existe, et en simplifiant le partage des données en cours d’année. Elle recommande aussi de muscler les travaux par famille de produits pour un meilleur pilotage, donc une meilleure maîtrise de la qualité et des coûts.

Recommandations

- Mettre en place les structures et processus de suivi de l’accord cadre DM dès qu’il sera signé cf. recommandation E.9
- Structurer un pilotage de la concertation entre les pouvoirs publics et les industriels en articulant des comités d’interface stratégiques avec des comités plus opérationnels
 - Deux comités d’interface (niveau directeur de cabinet santé ou directeurs d’administration centrale) sur les médicaments et sur les DM avec deux étapes :
 - Janvier/février sur le cadrage pluriannuel (au moins trois ans) fondé sur un horizon scanning opérationnel, en cohérence avec la programmation budgétaire et les objectifs de maîtrise médicalisée identifiés et en ajustant le cas échéant avec l’exécution n-1
 - Septembre sur les projets de mesures du PLFSS
 - Un suivi régulier plus opérationnel en s’appuyant sur un CPPC (comité de pilotage de la politique conventionnelle) rénové (moins de membres) et qui aurait une mission de suivi du montant M (et Z pour les DM) et le cas échéant d’alerte sur le risque de dépassement
 - Mai/juin sur le bouclage de n-1, la dynamique de l’année n et les orientations pour le PLFSS
 - Novembre sur les mesures du PLFSS en cours d’examen et les ajustements de fin d’année.
 - Ou tout autre date en fonction des besoins de gestion de la dynamique économique et financière.
- Mettre en place, sur différents sujets, une interface entre l’Etat et les industriels concernés pour avoir un interlocuteur dans la durée pour des familles de patients (ex : insuffisance rénale, insuffisance A.3, ...) ou des familles de produits (produits ophtalmiques, services à domicile, logiciels d’aide à la prescription, ... afin de

pouvoir aborder, entre acteurs publics et privés les questions de régulation, de pilotage, de pertinence des prescription, d'observance, etc.

Mesure H.10 – Créer rapidement des espaces de travail stratégique et technique entre l'Etat et les associations de patients pour échanger de façon régulière sur des sujets stratégiques comme de court terme

Les associations de patients, organisées au sein de France Asso santé ou individuellement, sont présentes dans de nombreuses instances de la politique des produits de santé, participent aux commissions de la HAS, rencontrent les pouvoirs publics sur différents enjeux des produits de santé, lors de l'élaboration et du pilotage des plans de santé publique, dans le cadre de comités consacrés au développement des génériques et des biosimilaires qui associent aussi des représentants des professionnels de santé. Les associations rencontrent régulièrement les différentes directions (DSS, DGS, DGOS...) ou agences (ANSM, Inca...) sur des sujets particuliers, à leur initiative ou dans le cadre de concertations sur des projets de textes, par exemple sur le PLFSS.

Les réunions sont nombreuses mais force est de constater qu'elles se font avec de multiples interlocuteurs administratifs sans permettre une vision d'ensemble et un lieu d'échange permettant aux associations de patients d'aborder des enjeux transversaux de la politique des produits de santé, avec un temps d'échange institutionnalisé et régulier qui leur soit spécifique.

La mission a cherché les conditions d'une meilleure concertation pour permettre un dialogue plus stratégique, en partant de ce qui existe déjà et avec le souci de le compléter le plus efficacement possible.

À l'instar de ce qui est envisagé pour le dialogue entre les pouvoirs publics et les représentants des industriels, il paraît nécessaire de pouvoir articuler des temps d'échanges structurés plus collectifs. Le CEPS a commencé à organiser régulièrement des réunions avec France Asso santé : ces réunions devraient être élargies aux associations non membres de France Asso santé et structurées en partageant en amont le calendrier prévisionnel d'examen des différents produits. Elles permettront ainsi de faire davantage de lien avec les procédures en amont d'évaluation par la HAS.

En complément, il paraît nécessaire de prévoir deux à trois fois par an un échange plus stratégique sur les enjeux des produits de santé qui associerait les représentants des associations de patients et l'ensemble des directions du ministère de la santé (DSS, DGS, DGOS...) ainsi que les agences ou opérateurs (HAS, ANSM, Inca, CNAM...) impliquées : cette réunion pourrait être présidée par le ministre ou son représentant afin de partager les enjeux d'accès des patients aux traitements et d'échanger sur les évolutions de la politique des produits de santé. La réunion de début d'année pourrait permettre de programmer les travaux à mener en commun sur des textes ou des projets afin de donner de la visibilité à tous et en s'appuyant sur des comparaisons internationales, le travail d'horizon scanning et un suivi d'indicateurs clefs. La réunion de mi année ou septembre permettrait de concerter en amont du PLFSS sur les mesures envisagées par le gouvernement et les propositions des associations de patients.

Recommandations :

- a. Renforcer les réunions régulières entre le CEPS et les associations de patients en les élargissant aux associations non membres de France Asso Santé et en leur donnant plus de poids (par exemple en y communiquant en amont le calendrier d'examen des différents produits)
- b. Mettre en place une instance de concertation stratégique sur les produits de santé entre le ministère de la santé et les associations de patients pour aborder au moins deux fois par an de manière transversale les enjeux (accès aux traitements pour les patients, innovations, partage d'indicateurs de suivi, évolutions législatives et réglementaires, etc.)

Mesure H.11 Non consensuelle – Evolution de la composition du CEPS

La composition et le fonctionnement du CEPS doivent refléter les objectifs de cette organisation, notamment :

- la politique conventionnelle entre l'Etat et les industriels qui, remise au centre de la discussion, doit pouvoir se retrouver dans la composition du comité.
- La place des patients et leur intégration dans l'ensemble des processus d'administration de la santé.

La prépondérance des payeurs telle qu'elle est constatée aujourd'hui peut par ailleurs être questionnée. En effet, pour rappel, la composition actuelle des participants avec droit de vote est (avec un total de 10 voix) :

- Président (avec voix prépondérante en cas d'égalité)
- Vice-président
- CNAM : 3 voix
- UNOCAM
- DSS
- DGS
- DGE
- DGCCRF

Certains proposent d'intégrer l'AIS nouvellement créée autour de la table, ou encore de mieux associer la DNS sur les sujets numériques.

La question de l'intégration des associations de patients (qui bénéficient aujourd'hui d'un accord cadre et de réunions spécifiques à ce stade) au sein du comité est une question qui se pose depuis plusieurs années. Les associations pourraient avoir un droit de vote ou une voix consultative. La mission a pu comprendre le risque de dénaturation des débats mais aussi l'immense besoin de transparence pour les associations de patients autour de la gestion des prix des produits de santé.

Les évolutions possibles semblent être par exemple :

- Entrée d'un représentant des associations de patients, avec ou sans voix délibérative
- Egalité des voix pour les acteurs sus-listés, en ramenant au total à 8 « bulletins de vote », ce qui serait cohérent avec un rôle plus fort du CEPS qui aurait 2 voix sur 8, au lieu de 2 voix sur 10 aujourd'hui ;
- Remplacement la DGCCRF, sans doute moins directement concernés que les autres participants, par exemple par l'AIS.

Recommandation non consensuelle

La mission a convergé sur le fait que des évolutions de la composition des acteurs avec droit de vote, en lien avec d'autres décisions de repositionnement du CEPS (cf. recommandation H.2), pourraient faire sens. Le consensus s'est étendu au fait que les associations de patients devraient être mieux associées dans une logique de transparence, mais aussi d'efficacité et de solidité de l'action publique. Elle n'est pas parvenue à un consensus sur le contenu d'éventuelles évolutions, ni sur le rééquilibrage entre les acteurs, ni sur la participation des associations de patients.

La Première Ministre

- - 5 2 / 2 3 SG

Paris, le 17 JAN. 2023

à

Destinataires *in fine*

Madame, Monsieur,

La politique de régulation et de financement des produits de santé est au croisement de préoccupations d'accès aux soins (permettre aux patients de bénéficier des meilleurs traitements, notamment innovants, de même que des produits plus matures mais essentiels dans le quotidien des Français), de préoccupations industrielles (permettre de soutenir l'innovation, notamment des entreprises françaises, de préserver notre tissu industriel en produits matures critiques et de garantir l'attractivité du marché français) mais aussi de préoccupations financières, la soutenabilité de notre système de protection sociale étant un enjeu crucial pour l'avenir.

Dans un contexte de progression très dynamique des dépenses, portée notamment par le vieillissement de la population et les progrès thérapeutiques, l'efficacité de la régulation constitue un enjeu crucial de maîtrise des comptes sociaux alors que d'autres secteurs, en particulier l'hôpital, font face à des besoins de financements importants. Jusqu'à présent, l'enveloppe financière consacrée aux produits de santé a été globalement maîtrisée grâce aux leviers de régulation existants (régulation macro-économique, maîtrise médicalisée et tarification des produits), aux économies permises par la montée en puissance des génériques, aux baisses de prix prévues au cours du cycle de vie du produit ainsi que grâce au déremboursement de produits considérés comme peu efficaces.

Pour autant, l'environnement géopolitique instable, les niveaux actuels d'inflation et la nécessité de se prémunir contre des tensions d'approvisionnement nécessitent de réinterroger la pertinence et l'acceptabilité des outils existants et plus largement la mécanique de notre modèle de financement. En outre, les préoccupations de relocalisation de la production des produits les plus critiques doivent être mieux prises en compte, ainsi que plus globalement les questions d'attractivité du marché français, dans un moment où les acteurs industriels expriment leurs craintes face à un risque de délocalisation progressive ou d'arrêt de certaines productions. Même si des outils ont été mis en place ces dernières années, force est de constater que les tensions et les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus nombreuses, exacerbées par le contexte international et la crise sanitaire. Il y a là un enjeu majeur pour la réponse aux besoins de santé de nos concitoyens, qui appelle de nouveaux développements pour mieux prévenir les pénuries, notamment dans le champ des médicaments pédiatriques.

Face à ces enjeux, le Gouvernement a déjà déployé de nombreuses mesures à travers le Comité stratégique des industries de santé de 2018 et les plans France Relance et France 2030, avec l'objectif central de mettre l'innovation au cœur de notre système de financement des produits de santé, tout en relocalisant la production des produits de santé les plus critiques, de leurs principes actifs ou de leurs composants. L'ensemble de ces plans repose sur des soutiens financiers accordés aux projets d'investissement, des simplifications législatives et réglementaires de l'accès au marché et des évolutions concernant les critères de fixation du prix par le comité économique des produits de santé (CEPS).

Pour autant, le Gouvernement et les acteurs du secteur doivent continuer à poser un diagnostic partagé sur le modèle actuel de prise en charge et identifier les voies d'évolution possibles permettant de concilier l'atteinte de plusieurs objectifs collectifs : maintien et renforcement des dispositifs d'accès précoces des patients aux produits de santé innovants, lutte contre les pénuries, soutenabilité des dépenses, équilibre et équité dans la répartition des efforts, relocalisation de produits de santé stratégiques dans un objectif de souveraineté sanitaire, renforcement de notre tissu productif, notamment en produits matures essentiels et en produits très innovants, et enfin l'attractivité du territoire pour les industriels.

La mission qui vous est confiée devra donc permettre d'aborder l'ensemble de ces sujets, en tenant compte des problématiques spécifiques d'une part au secteur des médicaments d'autre part à celui des dispositifs médicaux. Elle permettra ainsi de traiter ces sujets en distinguant les mesures transverses et les mesures spécifiques à chacun de ces deux secteurs.

A cette fin, vous dresserez tout d'abord un bilan des leviers de régulation existants et de leur évolution, en portant une attention particulière à l'équilibre entre les outils conventionnels et macroéconomiques. Vous objectiverez l'évolution de la dépense remboursée par l'assurance maladie obligatoire sur les deux secteurs ces cinq dernières années, en identifiant la part respective des principaux facteurs de progression. Vous étudierez également les évolutions de l'accord-cadre et les modalités de fixation des prix, le recours aux remises, et le mécanisme de la clause de sauvegarde.

Vous veillerez à analyser les impacts de cette politique à la fois sur l'accès aux soins des patients (notamment en lien avec la politique d'accès précoce et d'accès direct pour les médicaments et dispositifs médicaux innovants, mais également pour faire face aux tensions d'approvisionnement sur les produits matures) ainsi que sur l'activité économique des entreprises (prévisibilité du système, prise en compte de critères différents que celui de la valeur thérapeutique des produits, impact sur les décisions d'investissements et de délocalisation des entreprises) et de leurs stratégies commerciales (positionnement des médicaments et dispositifs médicaux dans les lignes de traitement, ciblage de certaines aires thérapeutiques, etc.). Vous documenterez notamment les conditions réelles d'accès des patients aux produits innovants et les tensions d'approvisionnement sur les produits matures en interrogeant l'impact d'une relocalisation des sites de production en France ou en Europe.

Parce que les enjeux de souveraineté sont essentiels dans notre politique de santé, vous évalueriez précisément l'impact des niveaux de fixation de prix du CEPS sur le degré de dépendance de la France vis-à-vis notamment des pays extra-européens en matière d'importation et de fabrication de produits de santé.

A partir de ces différents constats, essentiels à l'objectivation de la situation dans laquelle nous nous trouvons, votre mission devra ensuite proposer au Gouvernement une évolution des modalités de régulation macroéconomique et de leur mise en œuvre, en particulier via la clause de sauvegarde, notamment en évaluant l'efficacité et l'acceptabilité de décisions de modulation des mécanismes en fonction de critères différenciés (innovation, médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), produits matures, etc.).

.../...

Vous analyserez les autres voies de régulation face à la dynamique de progression des dépenses d'assurance maladie pour les produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux). Il conviendra pour cela de s'intéresser à l'efficience et la qualité des soins induites par les innovations technologiques, qui permettent de dégager des économies de long terme, nécessitant de s'interroger sur l'intérêt d'expérimenter un modèle dit « value-based health care ». Vous pourrez plus largement interroger l'opportunité de s'appuyer davantage sur l'évaluation économique pour établir les tarifs des médicaments et des dispositifs médicaux, mais également pour dimensionner les moyens alloués aux produits de santé.

Vous proposerez des mesures, adaptées à chaque secteur, en matière de tarification et de régulation, afin de pérenniser le maintien des productions stratégiques en France, notamment en analysant la structuration des coûts d'une entreprise et en vous appuyant sur plusieurs cas pratiques. Vous porterez une attention particulière à proposer des solutions adaptées aux produits pédiatriques.

Votre réflexion devra également porter sur les actions de maîtrise des volumes et de pertinence. Vous pourrez pour cela proposer des solutions pragmatiques et efficaces afin de soutenir la juste prescription et le respect du cadre fixé par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) comme des indications remboursables en vue d'éviter les prescriptions inutiles ou redondantes, voire dangereuses du fait de certaines interactions médicamenteuses - ou du patient. Vous pourrez faire des propositions sur la place que pourrait prendre les industriels dans cette régulation des volumes en complément des actions déjà prises par l'assurance maladie.

Vous travaillerez sur le rôle de chacun des acteurs dans le processus de tarification des produits de santé et notamment sur la place des usagers du système de santé. Vous pourrez proposer des pistes de simplification du système actuel de gouvernance, en vue de fournir un cadre clair, prévisible et transparent aux entreprises.

Vous étudierez enfin la faisabilité d'une régulation pluriannuelle compatible avec l'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) et permettant de dégager davantage de visibilité pour les parties prenantes sur la régulation.

En matière de soutien à l'innovation, et en veillant à l'enjeu prioritaire d'accélération et de simplification de l'accès au marché, vous réfléchirez à des évolutions du système du financement des produits de santé innovants tout en sécurisant l'accès aux produits matures et la soutenabilité du système de santé. En outre, les enjeux liés au développement de la médecine personnalisée devront être intégrés aux réflexions menées par la mission. Vous analyserez notamment l'intérêt d'adapter l'objectivation de l'innovation thérapeutique par pathologie, de façon à ce que l'échelle de l'évaluation permette de construire un panier de soins remboursé cohérent, qui permette une réelle valorisation en fonction de l'apport dans la stratégie thérapeutique. Vous étudierez les leviers pour financer les produits de santé innovants et garantir l'attractivité de notre pays en la matière, par exemple en mobilisant les études d'impact budgétaire dans une perspective sociétale et pluriannuelle, en vérifiant la capacité à intégrer les économies générées pour le système de santé dans la fixation du prix, et en recourant davantage aux études en vie réelle pour adapter les prix.

Cette réflexion sur la régulation des produits de santé devra être mise en perspective avec les autres leviers mobilisés par les pouvoirs publics pour soutenir ce secteur économique (aides dédiées, leviers fiscaux, aides des collectivités locales ou de l'Union Européenne), afin de préciser comment et dans quelle mesure politique de santé publique et politique industrielle s'articulent et sont financées.

...

4.-

Votre mission devra également étudier les autres voies de financement envisageables pour les dépenses de produits de santé, de nature à accompagner la dynamique de progrès technique sans pour jamais fragiliser l'accès aux soins des patients et la mise à disposition rapide des produits de santé innovants.

Vous intégrerez dans vos travaux la montée en puissance des stratégies conduites au niveau européen : en matière d'achats groupés, d'une part, et en matière d'évaluation conjointe des technologies de santé dans le contexte de la mise en œuvre des règlements européens, d'autre part.

Pour mener votre mission, vous conduirez des comparaisons internationales, en particulier avec l'Allemagne au regard des évolutions récentes de leur législation, et vous vous appuyerez sur l'ensemble des services compétents. Vous consulterez le Comité économique des produits de santé, les industriels et leurs instances professionnelles, les organismes d'assurance maladie obligatoires et complémentaires, l'Agence de l'innovation en santé, des associations de patients et tout autre organisme ou personnalité qualifiée que vous jugeriez utile de rencontrer.

Vous fournirez des premières pistes de solutions au bout de 3 mois, en vue d'être intégrées au projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2024, et me remettrez le rapport finalisé au bout de 6 mois, proposant des pistes d'action à moyen terme.

Pour mener votre mission, vous vous appuyerez sur l'inspection générale des affaires sociales, l'inspection générale des finances, le contrôle général économique et financier, la direction de la sécurité sociale, la direction générale de la santé, la direction générale de l'offre de soins, la direction du budget et la direction générale des entreprises.

Je vous remercie pour votre engagement dans la conduite de cette réflexion complexe mais indispensable pour l'avenir industriel et sanitaire de notre pays et vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de ma considération distinguée.



Elisabeth BORNE

Destinataires :

- Monsieur Frédéric COLLET, personnalité qualifiée de France 2030
- Madame Magali LEO, consultante chez Nextep et responsable du plaidoyer au sein d'une association de patients (Renaloo)
- Madame Claire BIOT, vice-présidente de l'industrie de santé chez Dassault Système
- Madame Anne-Aurélié EPIS DE FLEURIAN, associée principale chez IQVIA
- Madame Agnès AUDIER, consultante, membre du comité de suivi du plan innovation santé 2030
- Madame Mathilde LIGNOT-LELOUP, conseillère maître à la Cour des comptes

Copie à :

- Monsieur le ministre de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique
- Monsieur le ministre du travail, du plein emploi et de l'insertion
- Monsieur le ministre de la santé et de la prévention
- Monsieur le ministre des solidarités, de l'autonomie et des personnes handicapées

Annexe 2 : extraits du discours du Président de la République Emmanuel Macron depuis l'usine Aguetant en Ardèche le 13 juin 2023

Ci-dessous quelques extraits qui raisonnent avec les travaux de la Mission.

- « **Au fond, les trois batailles qui, pour moi, se rejoignent et sont essentielles : réindustrialiser, regagner en souveraineté et décarboner.**
- *Là où nous avons, entre 2008 et 2016, à cause du choc de la crise, perdu 600 usines dont 60 dans votre région, notamment dans le secteur de la santé, il faut bien le dire, nous sommes passés du premier au cinquième rang européen.*
- **Déléguer à d'autres le soin de produire les médicaments essentiels dans un monde qui se fragmente, c'est une impasse. On l'a vécu en cas de crise sanitaire, on pourrait être amené à le revivre et c'est pourquoi il nous faut ici redoubler d'efforts.**
- *Avoir une stratégie d'innovation forte, y mettre les moyens, simplifier, accélérer nos dispositifs, et puis **garder ce qui est une force française, qui est de conserver un accès pour tous aux médicaments**, parce que ce modèle nous y tenons, et donc les médicaments classiques, historiques, mais aussi les médicaments les plus récents, parfois en cours de développement, nous voulons qu'il y ait cet accès pour tous.*
- *D'abord, en termes d'innovation, en accélérant, c'est tout le sens des IHU et des bioclusters en particulier qui vont conduire à un investissement public-privé inédit, qui sont une phase d'accélération massive sur tout le territoire. J'ai donné les détails il y a quelques semaines, mais **je compte vraiment sur tous les industriels du secteur pour y investir massivement** parce que nous avons, je crois, toutes les grandes verticales d'avenir qui y sont représentées : avec l'Agence Innovation Santé en développant aussi l'accompagnement des start-up innovantes, en simplifiant les essais cliniques, en massifiant l'achat innovant de technologies. Et donc, au-delà des investissements on doit continuer d'améliorer notre écosystème, **aller beaucoup plus vite sur les autorisations, sur les phases précliniques, les phases cliniques et les phases de développement**, et permettre d'avoir un écosystème beaucoup plus coopératif entre les innovateurs, le développement industriel et les régulateurs. J'ai à cet égard passé des commandes très claires avec un horizon de 6 mois.*
- *Concrètement, cela veut dire que nous souhaitons pouvoir continuer d'avancer plus vite et plus fort, mais aussi **payer le juste prix de certains médicaments lorsque c'est la condition indispensable pour garantir une production française. Je sais que des travaux sont en train d'être terminés sur ce point et je le dis ici, le médicament n'est pas la variable d'ajustement de nos budgets de santé. Il faut être cohérent.***
- *On veut du sérieux pour nos compatriotes et donc il faut du contrôle mais on veut aussi **donner de la visibilité et avoir une politique industrielle. Pour le faire, il faut pouvoir payer pour l'innovation, payer pour relocaliser et aussi avoir tous un juste prix qui permet, dans la durée, en donnant de la visibilité, d'avoir justement le tissu industriel qui doit redevenir le nôtre. C'est le coût à payer pour redevenir indépendant.** Je le dis parce que c'est la cohérence de notre politique. Il en va de même pour la pharmacie comme pour notre alimentation. Quand j'entends les débats que nous pouvons avoir en ce moment, **quand on fait croire aux gens que plus rien n'a de prix et que plus rien n'a de coût, qu'il n'y a plus de gens qui produisent chez nous parce qu'on décide à ce moment-là simplement de casser le tissu industriel ... Non, il faut être cohérent et donc il faut avoir une politique de sérieux, de long terme, d'investissement, d'accompagnement politique, de l'offre et de la demande, là aussi les deux en même temps. Le prix, nous continuerons à le payer avec clarté.***
- *Je pense aussi au paquet pharmaceutique proposé récemment par la Commission européenne de nous aider à renforcer notre résilience commune, comme nous l'avons fait avec l'instrument HERA. Et là aussi, je le dis*

très clairement, il faut que nous, Européens, soyons très cohérents. Nous devons d'abord être cohérents en matière de propriété intellectuelle. Oui, il faut être exigeant en cas de crise quand il y a des choix de fermeture de certains marchés comme on a pu le vivre pendant la crise Covid. Mais **on ne peut pas fragiliser l'attractivité de l'Europe en menaçant le cadre et la stabilité de la propriété intellectuelle et en la rendant moins attractive que les États-Unis ou d'autres. Nous devons donc être compétitifs, donner un cadre stable et lisible à tous les industriels européens et non européens qui veulent développer chez nous.**

- Enfin, et je terminerai sur ce point, il nous faudra continuer de faire front sur la question des pénuries. Alors évidemment, tout ce que je viens de dire vise à ne plus avoir dans la durée de pénuries de médicaments comme on a pu le vivre. **C'est un sujet qui est très complexe, qui est multifactoriel, qui ne peut pas être que franco-français.** La réponse structurelle, c'est celle que je viens d'apporter, c'est de repenser nos chaînes de production, de recréer de la résilience et de relocaliser certaines parties, d'innover davantage chez nous pour plus produire et faire de la recherche chez nous. Mais on sait qu'on aura de toutes façons encore des situations d'urgence dans les prochains mois et les prochaines années donc il faut y parer en faisant le bilan de l'hiver que nous venons de passer où, concernant le paracétamol, l'amoxicilline, nous avons agi très tôt grâce à un système d'alerte et de surveillance et un bon dialogue. Nous savons malgré tout que la situation est difficile alors il faut aller plus loin.
- Ensuite, lorsque nous sommes malades, **il faut une utilisation plus raisonnable des médicaments. Là aussi, on l'a vu l'hiver dernier, ces produits sont des biens précieux et donc nous devons avoir une politique là aussi responsable.**
- Là aussi, nous devons être capables de **payer le juste prix pour les médicaments essentiels, qui sont clés en matière pédiatrique en particulier**, et négocier des approvisionnements supplémentaires pour le territoire national en fonction des plans qui seront définis.
- Nous allons aussi œuvrer à une meilleure information de tous les acteurs de la chaîne — les patients, les médecins, les pharmaciens, les grossistes — et à une meilleure répartition des livraisons en utilisant les données existantes et des actions de renforcement de la transparence pour privilégier la prescription de médicaments qui ne sont pas en tension et permettre là-dessus très vite d'avoir une information de tous et de bien réorienter les choses »

Annexe 3 : CV résumés des membres de la mission

Agnès AUDIER

- **Formation** : ancienne élève de l'École Normale Supérieure – Agrégée de sciences physiques - Ingénieur en chef du corps des Mines – diplômée de l'IEP Paris
- **Carrière au sein de l'Etat**
- Une dizaine d'année comme fonctionnaire (DRIRE, Préfecture, conseiller technique au cabinet de Simone Veil (en charge des dossiers pauvreté, toxicomanie et politique de la ville), directrice de cabinet de Jean-Pierre Raffarin (alors ministre des PME, du commerce et de l'artisanat). Une année à l'IGF
- **Carrière dans le privé**
- Une dizaine d'années à des postes opérationnels chez Vivendi et Havas, une dizaine d'années au BCG avec des clients majoritairement parapublics. Beaucoup de missions sur des sujets numérique, organisation/ coopération
- **Aujourd'hui** : Membre du Conseil d'Administration de 3 sociétés côtés, membre du Conseil de surveillance de l'Institut Curie (bénévole), advisor de BCG et du fond Ergon, Présidente bénévole de SOS Seniors (association gérant notamment 75 Ehpad), Présidente bénévole de l'Impact Tank (jeune think tank sur la mesure de l'impact social et sociétal), Ambassadeur France 2030 Santé, consultante

Claire BIOT

- **Formation** : ancienne élève de l'École Polytechnique, Ingénieure en chef du corps des Mines, Docteur en immunologie
- **Parcours dans le secteur public de santé** :
- Ministère de la santé : chef du bureau des produits de santé (2012-2015) à la DSS
- AP-HP : Directrice de l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS) (2015-2019) – pôle de compétence produits de santé pour l'AP-HP
- **Actuellement** : Dassault systèmes : Vice Présidente Industrie de la Santé (de 2019 à ce jour). En charge du développement des activités de 3DS en santé ; Mauna Kea Technologies (de 2020 à ce jour), start-up de la medtech : administratrice indépendante.

Frédéric COLLET

- **Formation**, Diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris et en Économie à l'Université de Paris.
- **Parcours** :
- Rejoint le secteur de la Santé en 2000 après une première partie de son parcours en France et en Grande-Bretagne dans différentes fonctions
- Successivement Directeur de CibaVision/Alcon dans le DM, puis de Sandoz (Gx et Biosimilaires), puis de Novartis Oncologie
- Président de Novartis France en 2017 puis est élu à la Présidence du LEEM en 2019
- A ce titre, gère la crise sanitaire et les travaux sur le nouvel AC, le CSIS, les PLFSS et met en place les projets structurants d'attractivité en matière de RSE et de Numérique notamment
- **Actuellement** : Engagé sur les sujets d'attractivité à travers différents mandats publics (Ambassadeur Santé 2030, Président de la Filière IA & Cancer) et privés

Anne-Aurélié EPIS de FLEURIAN

- **Formation** : Doctorat en pharmacie, mastère spécialisé HEC-Mines Management des nouvelles technologies et des systèmes d'information
- **Parcours dans le secteur public de santé** :
- Ministère de la santé (2008-2016) : mission T2A, DGOS, puis DSS : adjointe au chef du bureau des produits de santé
- Spécificité DM : Snitem : directrice accès au marché (2016-2019)
- **Actuellement** : IQVIA, directrice associée accès au marché, prix et remboursement (depuis 2021).

Magali LEO

- **Formation** : juriste, D.E.S.S Droit et Politique de la sécurité, Lyon 3 et Master Droit et sciences politique – Droits et management des structures sanitaires et sociales, Lyon 3
- **Parcours**
- Chargée de mission au Collectif interassociatif sur la Santé (CISS), devenu France Assos Santé, de 2008 à 2017

- *Membre du conseil de la CNAM entre 2011 et 2022*
- *Membre du Comité d'information sur les produits de Santé (ANSM), de 2019 à 2021*
- *Membre de l'Advisory Board de Nextep, en réserve le temps de la mission*
- *Rapport : Co-auteur du rapport sur l'information des professionnels de santé et des usagers sur les produits de santé, 2018*
- **Actuellement** : *Responsable du plaidoyer de Renaloo, la voix des malades du rein.*

Mathilde LIGNOT LELOUP

- **Formation** : *Diplômée de l'Institut d'études politiques de Paris et ancienne élève de l'École nationale d'administration*
- **Parcours** :
- *Directrice de la sécurité sociale (Ministère des solidarités et de la santé, ministère de l'action et des comptes publics) (2017 – 2020)*
- *Directrice déléguée à la Caisse nationale d'assurance maladie, en charge de la gestion du risque et de l'organisation des soins (2011 – 2017)*
- *Conseillère en charge des finances sociales au cabinet du ministre du budget, des comptes publics et de l'action publique (2007-2009) puis au cabinet du Premier ministre (2009 – 2010)*
- *Acos (directrice de l'audit et de la stratégie) (2004-2007)*
- *Inspection générale des affaires sociales (2000-2004)*
- **Actuellement** *conseillère-maître à la Cour des comptes (1ère Chambre) et membre du Conseil des prélèvements obligatoires, rattaché à la Cour des comptes.*

Ont également appuyé la mission un ingénieur du Conseil Général de l'Economie, un inspecteur de l'Inspection Générale des Affaires Sociales, et deux inspecteurs de l'Inspection Générale des Finances. Qu'ils soient remerciés pour leur soutien précieux tout au long de ce travail complexe. Le rapport n'engage pas les administrations concernées.

Annexe 4 : liste des personnes auditionnées

Tout au long de la mission, ont été auditionnées environ 170 personnalités ou organisations, certains plusieurs fois, et ce sont donc près de 400 heures d'auditions collectives qui ont été réalisées. La liste ci-dessous illustre la très grande variété d'acteurs de l'ensemble de l'écosystème de santé comprenant en particulier, outre les administrations de l'Etat et la Sécurité sociale, les différents représentants des industriels, de la chaîne des produits de santé, des patients et usagers du système de soin, des professionnels de santé médecins et pharmaciens, mais aussi des économistes, des experts des données et de la prospective et de l'environnement de santé.

La mission a notamment auditionné presque tous les acteurs qui en ont fait la demande. Certains acteurs ont envoyé des contributions écrites.

Ont notamment été auditionnés les personnes et institutions listées ci-dessous. La Mission les remercie pour leurs riches contributions.

| Catégorie | Nom Entité |
|-------------------------------|--|
| Acteur écologie | Shift Project |
| Administration française | AIS |
| Administration française | CEPS |
| Administration française | HAS |
| Administration française | Inspection générale des affaires sociales |
| Administration française | Inspection générale des finances |
| Administration française | MEFSIN - DGCCRF |
| Administration française | MSFSIN - DGE |
| Administration française | MSP - ABM |
| Administration française | MSP - ANSM |
| Administration française | MSP - CNS |
| Administration française | MSP - DAEI (international) |
| Administration française | MSP - Délégation à la santé mentale et à la psychiatrie |
| Administration française | MSP - DGOS |
| Administration française | MSP - DGS |
| Administration française | MSP - DNS |
| Administration française | MSP - DSS |
| Administration française | MSP - Equipe article 51 |
| Administration française | MSP - HCAAM |
| Administration française | MSP - INCA |
| Administration française | MSP - SGCMA |
| Administration française | Représentation permanente de la France auprès de l'Union européenne |
| Association de patients / ONG | Action Santé Mondiale |
| Association de patients / ONG | AFM-Téléthon |
| Association de patients / ONG | AIDES |
| Association de patients / ONG | Association de défense contre l'arthrite rhumatoïde |
| Association de patients / ONG | Association française des hémophiles |
| Association de patients / ONG | Drugs for Neglected Diseases Initiatives - DNDI |
| Association de patients / ONG | Decar-T |
| Association de patients / ONG | ELLYE |
| Association de patients / ONG | France Asso Santé |
| Association de patients / ONG | Médecins du Monde |
| Association de patients / ONG | Observatoire pour la Transparence dans les politiques du Médicament - OTMeds |
| Association de patients / ONG | Renaloo |
| Association de patients / ONG | Universités Alliées |
| Association de patients / ONG | Traitement et Recherche Thérapeutique TRT-5 |
| Assurance santé | Caisse nationale d'assurance maladie - CNAM |
| Assurance santé | UNOCAM |
| Autres institutions | OCDE |
| Cabinets conseil/RP | Alcimed |
| Cabinets conseil/RP | Batout Guilbaud |
| Cabinets conseil/RP | NILE |
| Centrale d'achats | UniHA |

| | |
|---|---|
| Etablissement de soins | Assistance publique-hôpitaux de Paris - APHP |
| Etablissement de soins | Hôpital Saint-Anne |
| Etablissement de soins (association) | Conférence des directeurs généraux des centres hospitaliers régionaux et universitaires |
| Etablissement de soins (association) | Conférence des présidents de commission médicale d'établissement |
| Etablissement de soins (association) | Fédération de l'hospitalisation privée - FHP |
| Etablissement de soins (association) | Fédération de l'hospitalisation publique - FHF |
| Etablissement de soins (association) | UniCancer |
| Industriels | Air Liquide |
| Industriels | Amgen |
| Industriels | Amylyx |
| Industriels | Bayer |
| Industriels | BBraun |
| Industriels | Biogaran |
| Industriels | Bristol Myers Squibb |
| Industriels | CEGEDIM santé |
| Industriels | Chiesi Farmaceutici S.p.A |
| Industriels | CompuGroup Médical CGM |
| Industriels | Gilead |
| Industriels | Insightec |
| Industriels | J&J |
| Industriels | Lavoisier |
| Industriels | Nérés |
| Industriels | Roche |
| Industriels | Sandoz |
| Industriels | Sequens |
| Industriels | Synapse |
| Industriels | Thuasne |
| Industriels | UPSA |
| Industriels | Vertex |
| Institution européenne | Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire -HERA |
| Institution européenne | European Medicines Agency - EMA |
| Institution recherche | ANRS-MIE |
| Institution recherche | INSERM |
| Personnalités qualifiées | Jean-Marc Aubert |
| Personnalités qualifiées | Roland Cash |
| Personnalités qualifiées | Dr Jean-Martin Cohen Solal |
| Personnalités qualifiées | Pr Sébastien Czernichow - APHP |
| Personnalités qualifiées | Pr Julio Delgado, Université de Barcelone, Clinic Barcelona |
| Personnalités qualifiées | Pierre Dubois, TSE |
| Personnalités qualifiées | Pr Alain Fischer, Collège de France |
| Personnalités qualifiées | Pr Marion Leboyer - APHP |
| Personnalités qualifiées | Vincent Lindsy, Inspection générale des finances |
| Personnalités qualifiées | Ruth Lopert - OCDE |
| Personnalités qualifiées | Zeynep Or (IRDES) |
| Personnalités qualifiées | Valérie Paris - OCDE |
| Personnalités qualifiées | Pascal Perez, P+ Partners |
| Personnalités qualifiées | Dominique Polton |
| Personnalités qualifiées | Gérard de Pouvoirville |
| Personnalités qualifiées | Noel Renaudin |
| Personnalités qualifiées | Christian Saout |
| Personnalités qualifiées | Pr Guy Valancien |
| Pofessionnels de santé /sociétés savantes | Collège de médecine générale - CMG |
| Pofessionnels de santé /sociétés savantes | Conseil national de l'Ordre des médecins |
| Pofessionnels de santé /sociétés savantes | Conseil national de l'Ordre des pharmaciens |
| Pofessionnels de santé /sociétés savantes | Société Française de Cardiologie - SFC |
| Pofessionnels de santé /sociétés savantes | Société française de néphrologie dialyse et transplantation - SFNDT |
| Pofessionnels de santé /sociétés savantes | Société française d'hématologie - SFH |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Alliance 7-nutrition clinique |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Alliance franco-danoise de santé |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Association des fabricants importateurs distributeurs européens d'implants orthopédiques et traumatiques - AFIDEO |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Association des groupes internationaux pour la pharmacie de recherche - AGIPHARM |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Association des Moyens Laboratoires et Industries de Santé - AMLIS |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Association pour la promotion de l'innovation des dispositifs médicaux - APIDIM |
| Syndicat professionnel ou association industrie | CDMO France |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique - CSR |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Fédération des prestataires de santé à domicile - FEDE PSAD |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Fédération des syndicats pharmaceutiques de France - FSPF |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques - EFPIA |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Filière française de l'ophtalmologie |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles |
| Syndicat professionnel ou association industrie | France Biotech |
| Syndicat professionnel ou association industrie | G5 |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Générique même médicament - GEmME |
| Syndicat professionnel ou association industrie | LajaPF |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Les Entreprises du MédicaMent - LEEM |
| Syndicat professionnel ou association industrie | MedTech In France |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Nérés association |
| Syndicat professionnel ou association industrie | NUMEUM |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Orphan Organization 7 |
| Syndicat professionnel ou association industrie | SICOS |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Syndicat de l'industrie du diagnostic - SIDIV |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Syndicat national de l'industrie des technologies médicales - SNITEM |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Les technologies du textile médical |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Union des pharmaciens d'officine - USPO |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Union des prestataires de santé à domicile indépendants - UPSADI |
| Syndicat professionnel ou association industrie | Union française des orthoprothésistes - UFOP |

Annexe 5 : chiffres clés sur les Produits de santé

Médicament et DM / Ville / Hôpital hors liste en sus / Liste en sus

Médicaments

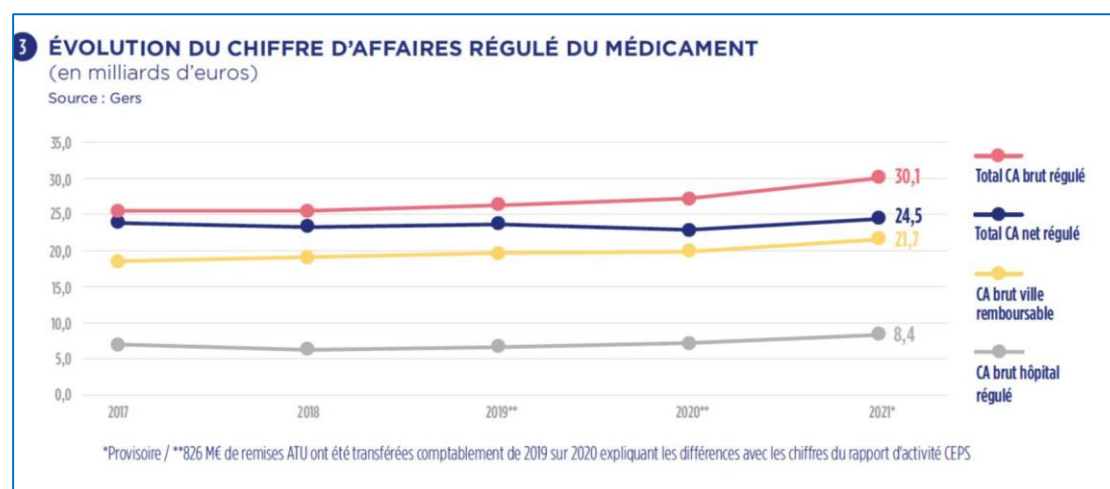
| Médicaments (en M€) | | | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 (p) |
| Prestations | 27 356 | 27 620 | 28 465 | 29 571 | 32 133 | 35 209 |
| Evol Médicaments (prestations), hors Stock Etat | | 1,0% | 3,1% | 3,9% | 8,7% | |
| Médicaments ville | 23 698 | 23 792 | 24 105 | 24 642 | 26 244 | 28 214 |
| dt officine | 18 562 | 19 188 | 19 107 | 19 274 | 20 775 | 22 760 |
| dt Rétrocession | 3 188 | 2 683 | 2 414 | 2 358 | 2 535 | 2 383 |
| dt ROSP | 138 | 118 | 69 | 65 | | |
| dt honoraires dispensation (et ROSP en 2021 et 2022) | 1 810 | 1 804 | 2 515 | 2 945 | 2 934 | 3 072 |
| Evol Médicaments ville | | 0,4% | 1,3% | 2,2% | 6,5% | 7,5% |
| LES | 3 658 | 3 828 | 4 360 | 4 929 | 5 889 | 6 994 |
| Evol LES | | 4,7% | 13,9% | 13,1% | 19,5% | |
| Hors prestations | -1 473 | -1 872 | -2 420 | -4 061 | -5 421 | -7 399 |
| Remises brutes | -1 611 | -2 014 | -2 581 | -4 226 | -5 572 | -7 560 |
| dt Ville | -699 | -1 110 | -1 434 | -1 834 | -2 306 | -3 463 |
| dt rétro | -128 | -163 | -269 | -315 | -471 | |
| dt Liste en sus | -318 | -474 | -805 | -1 163 | -1 749 | -2 251 |
| dt L/Lv/Lh/M | -64 | -39 | -72 | 0 | -680 | -1 090 |
| dt ATU (ville+rétro) | -165 | -51 | | -496 | -145 | -757 |
| dt ATU (LES) | -7 | -9 | | -418 | -221 | |
| dt remises VHC | -231 | -168 | | | | |
| Octroi de crédits de remises | 138 | 142 | 160 | 165 | 151 | 161 |
| Total médicaments | 25 883 | 25 748 | 26 044 | 25 510 | 26 712 | 27 810 |
| Evol médicament total (hors stock Etat) | | -0,5% | 1,2% | -2,1% | 4,7% | 4,1% |

Source : Loi de financement de la sécurité sociale – pas de lien disponible.

Dispositifs médicaux

| Dispositifs médicaux (en M€) | | | | | | |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 (p) |
| DM ville | 6 824 | 7 121 | 7 402 | 7 423 | 8 013 | 8 261 |
| DM LES | 1 923 | 1 973 | 2 013 | 1 837 | 2 092 | 2 237 |
| Total DM (prestations) | 8 747 | 9 095 | 9 415 | 9 259 | 10 106 | 10 498 |
| Evol DM (prestations) | | 4,0% | 3,5% | -1,7% | 9,1% | 3,9% |
| Remises DM | -49 | -70 | -50 | -78 | -122 | -158 |
| Total DM | 8 698 | 9 025 | 9 365 | 9 182 | 9 984 | 10 340 |
| Evol DM | | 3,8% | 3,8% | -2,0% | 8,7% | 3,6% |

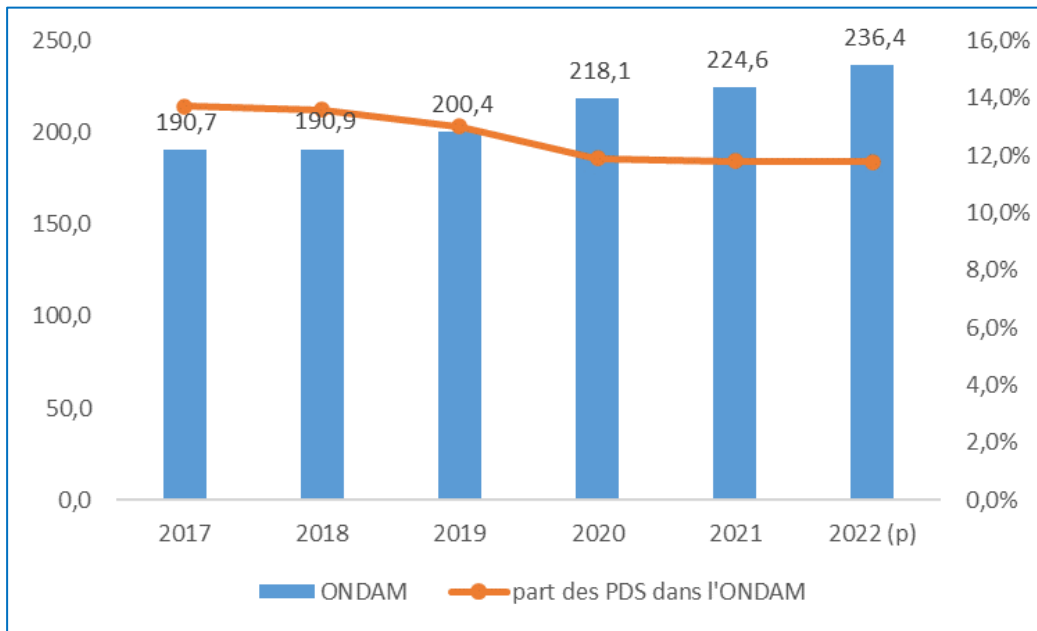
Source : Loi de financement de la sécurité sociale – pas de lien disponible.



Source :

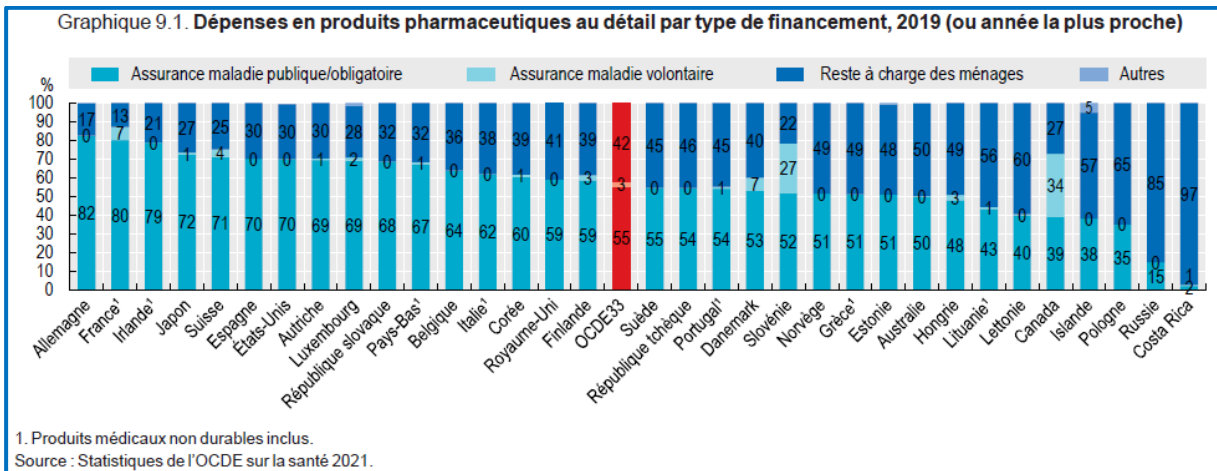
Source : LEEM à partir des GERS

ONDAM Produits de santé / part dans l'ONDAM



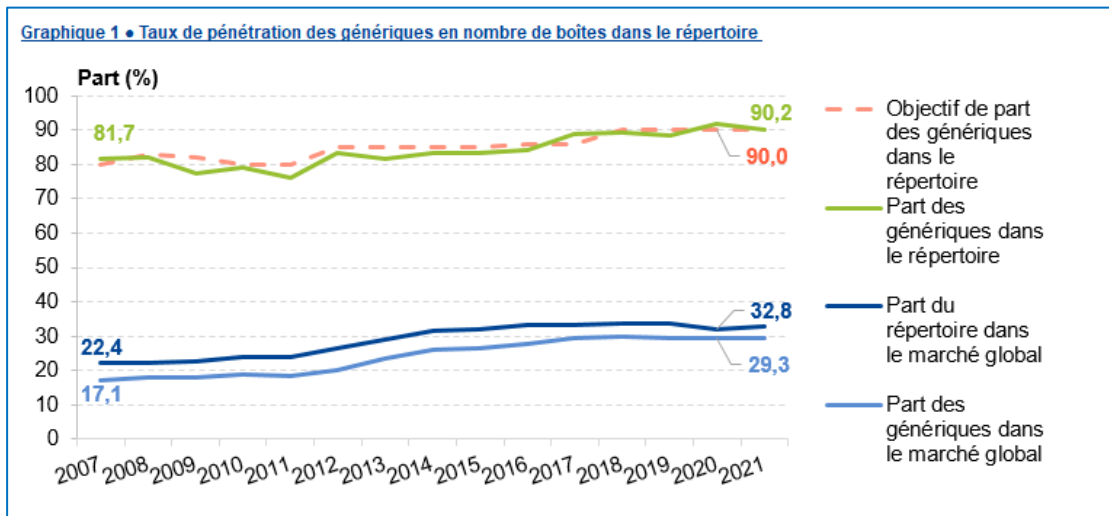
Source : PLFSS – pas de lien disponible.

Taux de prise en charge



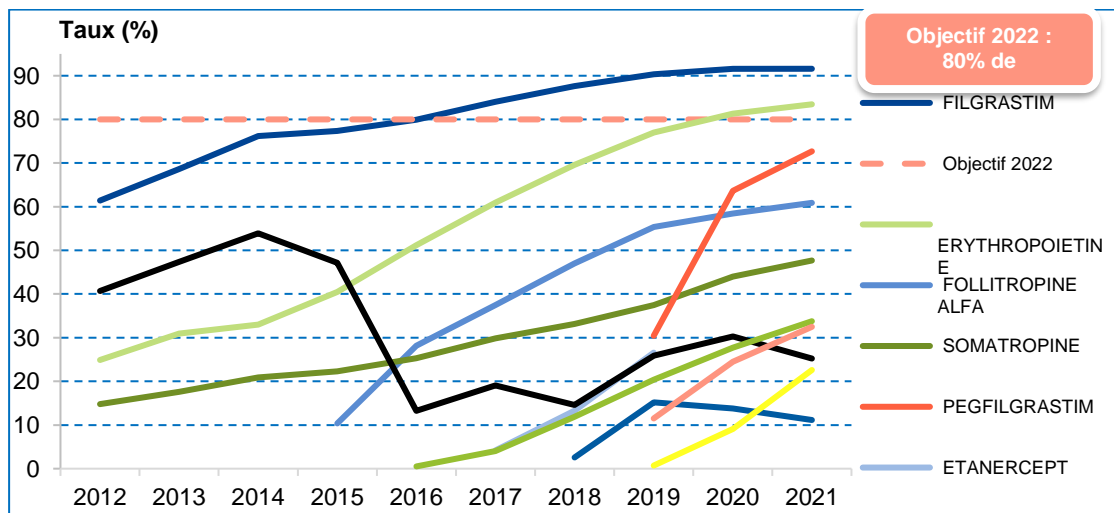
Source : OCDE, Panorama de la santé, lien

Chiffres clés génériques

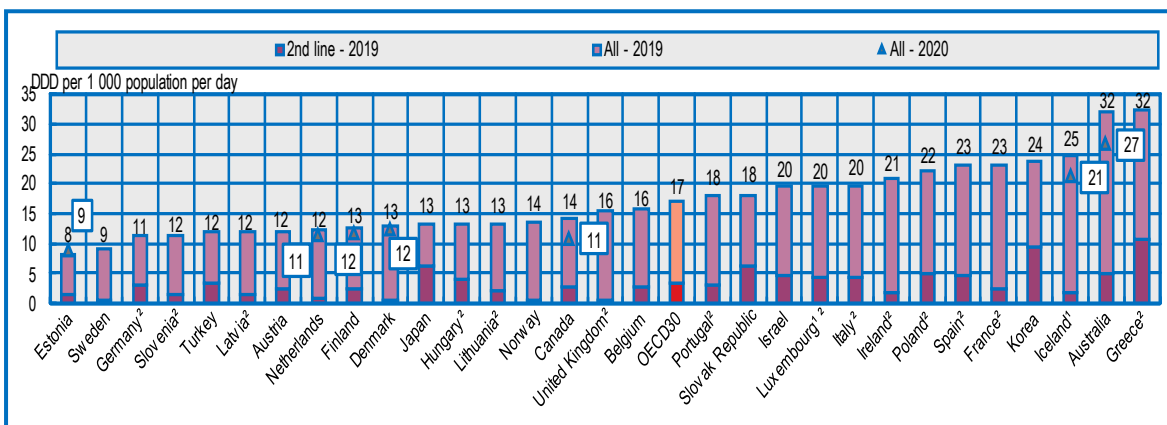


Chiffres clés biosimilaire

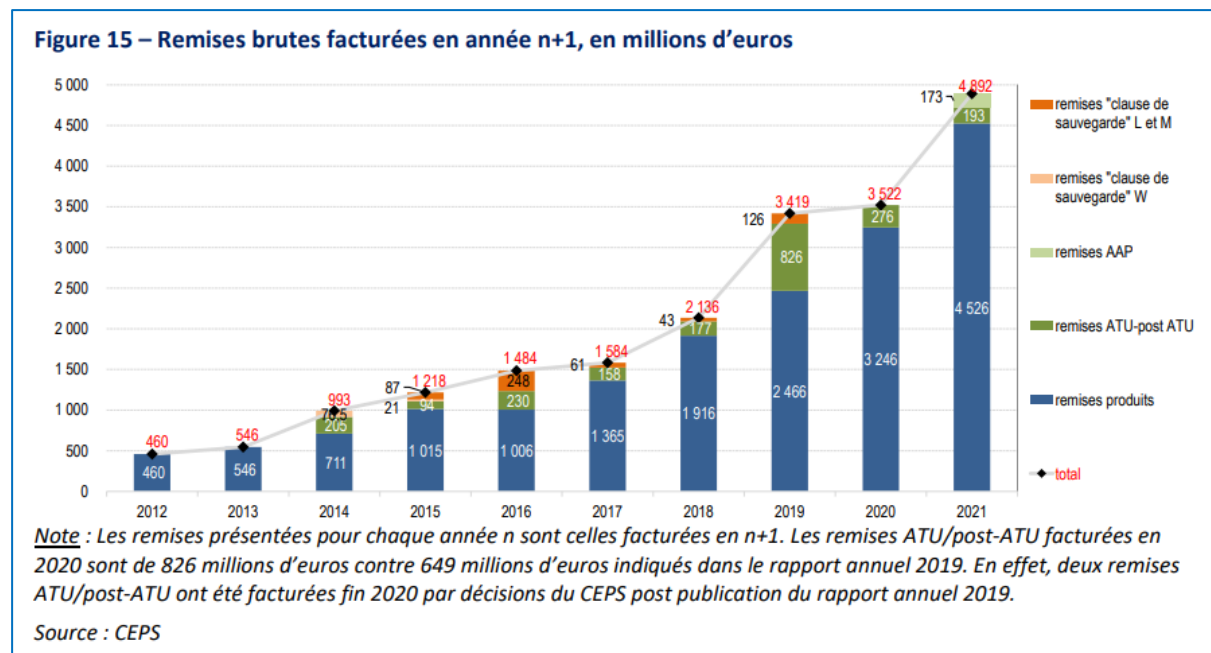
NB : pas de données agrégées satisfaisantes dans la mesure où le marché est encore en phase de charge



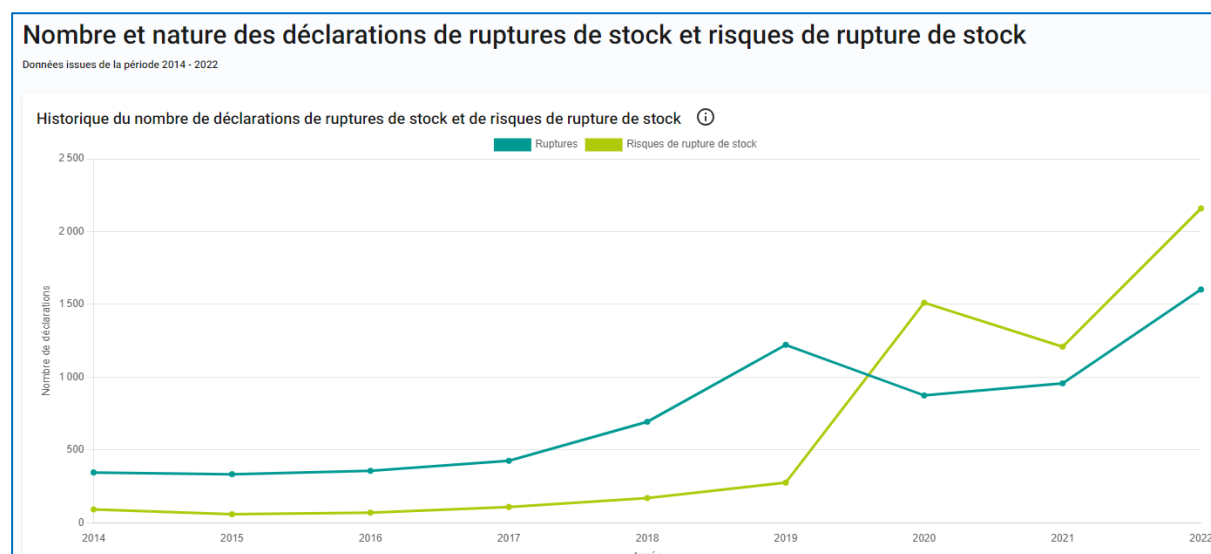
Chiffres clé antibiotiques



Moyenne des remises

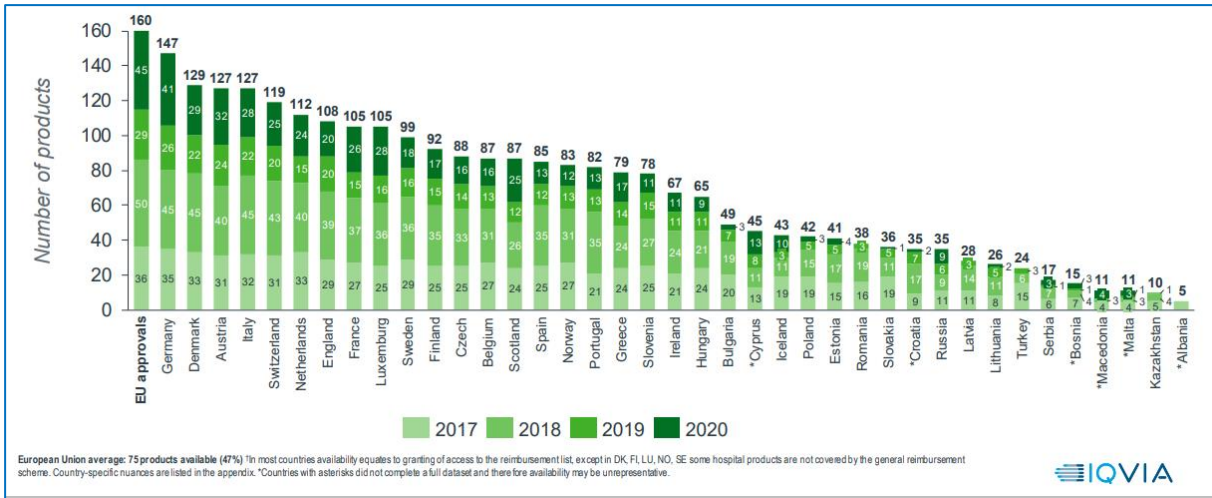


Quelques chiffres pénuries



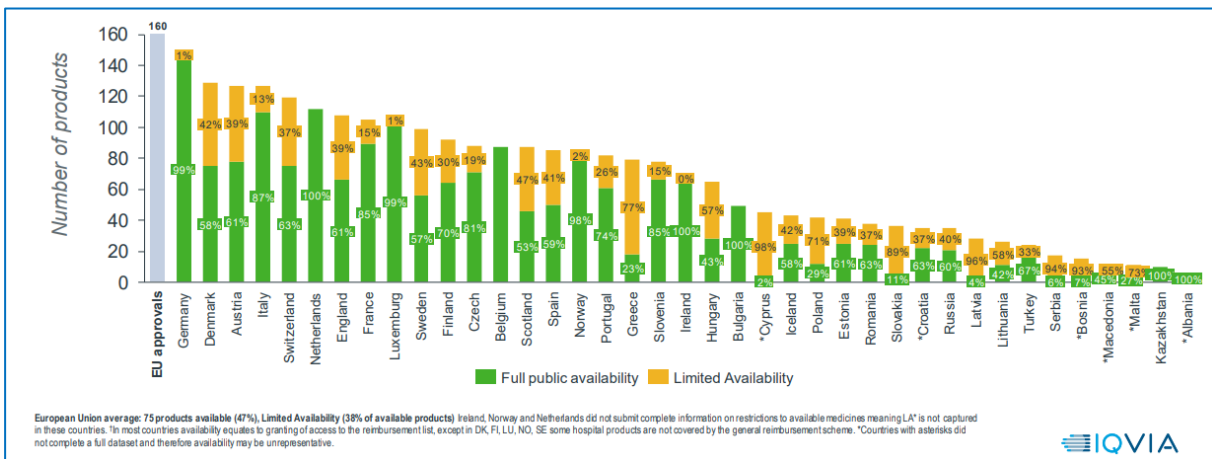
Accès à l'innovation

Disponibilité des produits par année d'obtention de l'AMM



Source : IQVIA

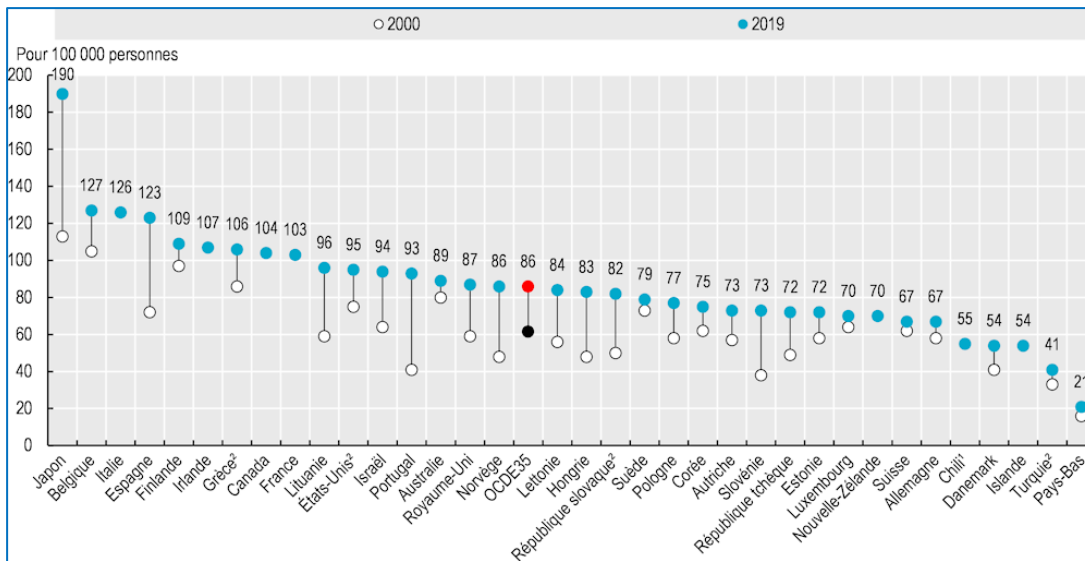
Pourcentage de disponibilité



Source : IQVIA

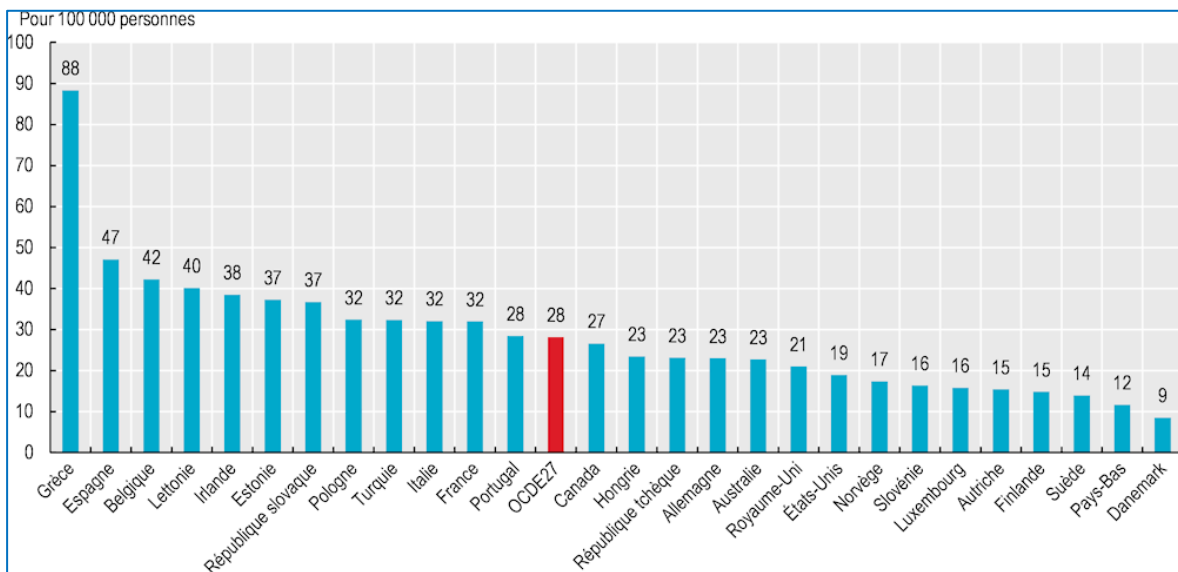
Nombre de pharmacies de ville

Nombre de pharmaciens



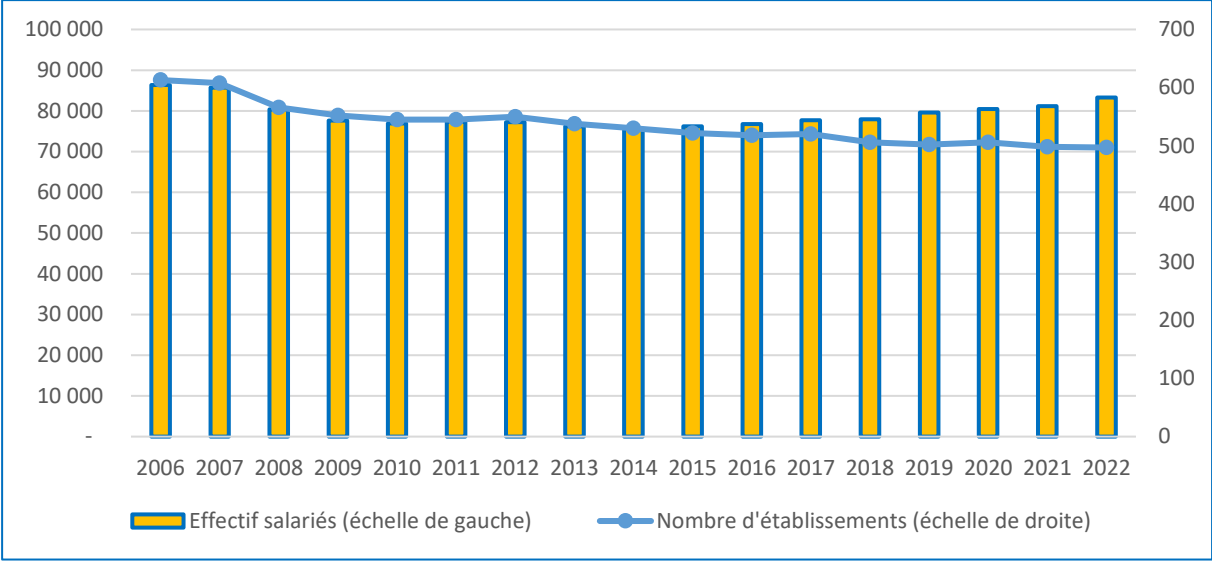
Source : OCDE, Panorama de la santé, lien

Nombre de pharmacies



Source : OCDE, Panorama de la santé, lien

Nombre de sites industriels / nombre d'emploi



Source : ACOS, lien

Annexe 6 : régulation économique du médicament par baisses de prix

Cette annexe récapitule les outils existants dans les lois⁹¹, la doctrine du CEPS et l'accord-cadre médicament (politique conventionnelle).

De très nombreuses modalités de baisses de prix

L'art. L 162-16-4 du Code de la sécurité sociale permet au CEPS de procéder à des baisses de prix, conventionnellement ou de manière unilatérale selon les motifs suivants :

- L'ancienneté de l'inscription sur les listes de remboursement
- L'ancienneté de l'inscription sur les listes des médicaments à même visée thérapeutique
- La fin des droits de propriété intellectuelle
- Le prix d'achat constaté de la spécialité par les établissements de santé
- Le prix d'achat constaté des médicaments à même visée thérapeutique par les établissements
- Le coût net du coût de traitement lorsque la spécialité est utilisée en combothérapie
- Les montants remboursés, prévus ou constatés de la spécialité concernée
- Les montants remboursés, prévus ou constatés des médicaments à même visée thérapeutique
- L'existence de prix ou de tarifs nets inférieurs dans des pays européens de référence⁹².

L'accord-cadre comporte une vingtaine de dispositions (à travers huit articles) permettant d'abaisser les prix, portant sur le prix facial et/ou le prix net :

- **Article 6 b) : révision des conventions**
permet de revoir les conditions de prix au regard des volumes de ventes constatés tant en France que sur les marchés européens comparables ou au regard de l'évolution des données épidémiologiques lorsqu'il existe une clause de volume
- **Article 13 : extensions d'indications**
La survenue d'une extension d'indication ayant obtenu une ASMR 5 donne lieu au raccourcissement d'un an de la durée de garantie de prix européen (s'en suit mécaniquement une baisse de prix)
- **Article 16 : gestion de l'incertitude**
Dans le cadre de contrats basés sur la performance de la spécialité en vie réelle, peut amener à baisser les conditions de prix selon la performance constatée en vie réelle
- **Article 17 : prévisibilité et stabilité des prix**
La stabilité initiale de prix de 3 ans accordée pour les médicaments d'ASMR 4 ou 5 et celle de 5 ans accordée pour les médicaments d'ASMR 1-3 peut être interrompue dans plusieurs circonstances : évolution d'un prix européen de référence, révision du niveau d'ASMR, extension d'indication, arrivée sur le marché d'un concurrent
- **Article 18 : cohérence des prix**
Lorsque dans une classe pharmaco-thérapeutique apparaît une offre significative de médicaments sensiblement moins chers, notamment de médicaments génériques, hybrides ou biosimilaires, les prix des médicaments plus coûteux peuvent être mis progressivement en cohérence de sorte de ne pas laisser subsister d'écart significatif entre les prix de ces médicaments et le prix des molécules les moins coûteuses.
Les baisses recherchées ne peuvent intervenir moins d'un an après la commercialisation de ces médicaments moins coûteux et ne s'appliquent qu'aux médicaments n'apportant pas, ou peu, pour la majorité de leurs indications, de progrès thérapeutique
- **Article 19 : transformation des remises en baisses de prix**
A l'issue des périodes de 5 ans et de 3 ans de stabilité initiale, une transformation partielle ou totale en baisse de prix des est demandée par le CEPS. La transformation totale de la remise en baisse de prix doit s'achever au plus tard à la date d'inscription au répertoire du premier générique ou du premier médicament biosimilaire
- **Article 24 : fixation et régulation des prix des médicaments inscrits au répertoire des génériques**
De nombreuses baisses de prix sont appliquées aux médicaments inscrits au répertoire des génériques :
 - Baisses initiales à la commercialisation du premier générique de 20% pour le princeps
 - Application de TFR selon les taux de pénétration des génériques à 12, 18 et 24 mois

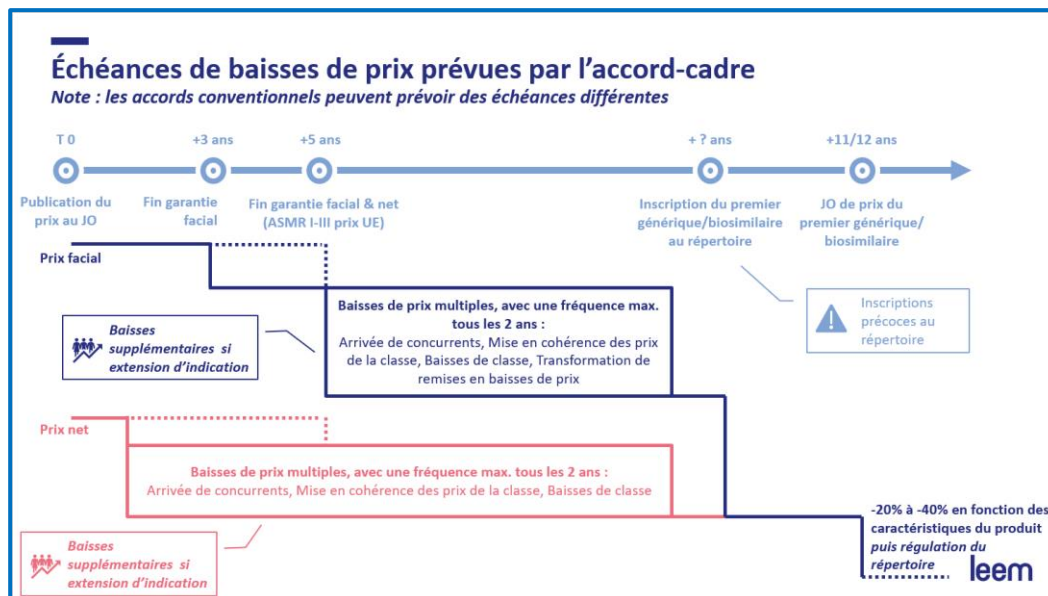
⁹¹ Article L 162-16-4 du Code de la sécurité sociale

⁹² Allemagne, Angleterre, Italie, Espagne

- Baisses de prix à 18 mois (si pas de TFR) de 12% pour le princeps, 7,5% pour le générique
- Convergence des prix au sein des classes fortement génériquées (des princeps entre eux, des génériques entre eux)
- Baisses de prix en référence aux prix européens des pays comparables
- Réduction de l'écart entre princeps et génériques (à l'issue d'une période de 5 ans)
- **Article 25 : Fixation et de régulation des prix des spécialités inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires**
De nombreuses baisses de prix sont appliquées aux médicaments inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires :
 - Décotes initiales de 20% (biologique de référence) et 40% (biosimilaire) en ville et de 30% à l'hôpital
 - En ville, décotes à 24 et 42 mois pour le biologique de référence et le biosimilaire entre -5% et -15% selon leurs parts de marché respectives, à 60 mois : réduction de l'écart entre biologique de référence et biosimilaire
 - A l'hôpital, décotes à 24 et 48 mois, de 10 à 30% (majorations possibles) selon les prix de ventes négociés constatés

Le CEPS crée sa propre jurisprudence sur des sujets qui ne font pas l'objet de dispositions dans l'accord-cadre. Celle-ci est rapportée dans ses rapports annuels d'activité. C'est le cas, par exemple, pour les médicaments hybrides

Délais de premières baisses de prix



Une stabilité initiale de 3 à 5 ans garantie dans l'accord-cadre

- La détermination d'un délai de stabilité initial est un facteur important de prévisibilité pour les entreprises qui leur permet de construire leur modèle économique
- L'article 17 de l'accord-cadre stipule qu'une stabilité initiale du prix facial est accordée durant les 3 premières années de commercialisation pour les médicaments d'ASMR 4 ou 5, et qu'une stabilité du prix facial et du prix net est accordée durant les 5 premières années de commercialisation pour les médicaments d'ASMR 1 à 3 dont le prix est fixé en référence aux prix européens avec une évaluation médico-économique

Dans la pratique, de nombreuses situations dérogatoires sont prévues qui permettent de réviser les prix avant l'échéance prévue :

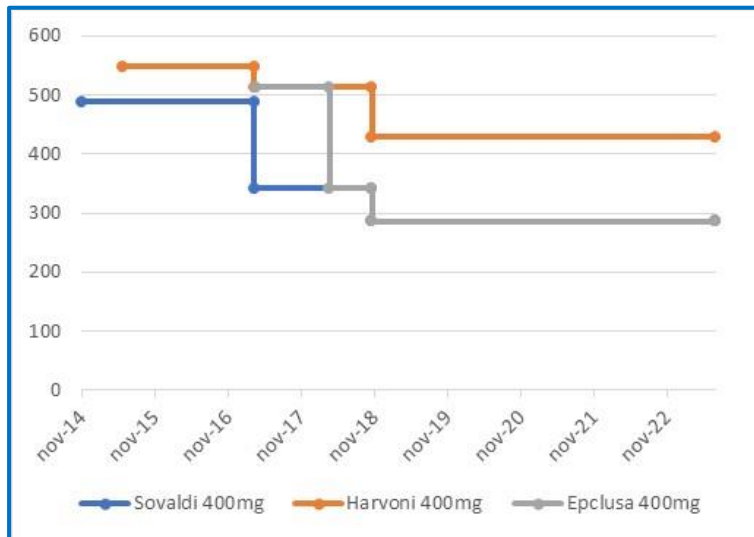
- Lorsque les données sur la base desquelles ont été établies les conditions de prix ont été modifiées
- Par exemple : lorsque les prix EU ont évolué ou lorsque le niveau d'ASMR a été réévalué ou lorsque le médicament fait l'objet d'une extension d'indication ou lorsqu'un concurrent est commercialisé

La période actuelle est propice à la pratique anticipée de baisses de prix

- Le phénomène d'innovations en grappe amène au marché plusieurs molécules innovantes partageant la même indication dans un temps restreint (ex nouveaux traitements de l'hépatite C)

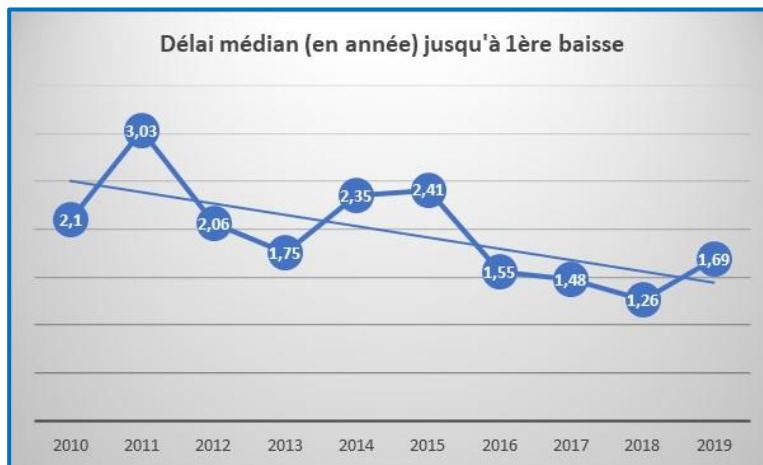
- L'innovation agnosique (mode d'action commun à plusieurs pathologies) favorise le développement de multiples extensions d'indications (exemple des immunothérapies anticancéreuses)
- Le CEPS se peut se saisir de ces événements dérogatoires pour renégocier les conditions de prix avant le délai de protection de 3 ou 5 ans, sur le prix facial et le prix net lorsqu'il s'agit de l'arrivée de concurrents, sur le prix net lorsqu'il s'agit d'extensions d'indications

Evolution des prix faciaux (PFHT) des traitements de l'hépatite C (€), source BDM_IT



Une analyse rétrospective montre une tendance à la baisse du délai médian de première baisse de prix

- Une étude, réalisée par le cabinet NETIS⁹³, répertoriant l'ensemble des premières baisses de prix survenues depuis 2010, rapporte un délai allant d'1,5 à 3 ans entre 2010 et 2019

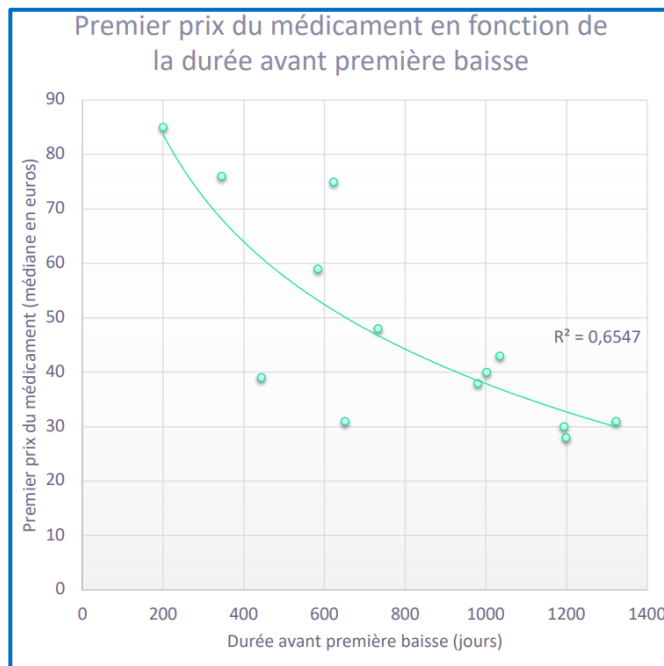


La précocité de la première baisse de prix est corrélée à l'augmentation du prix du médicament

- L'étude NETIS démontre une corrélation positive entre la précocité de la 1^{ère} baisse de prix et le prix élevé du médicament à l'entrée
- Cette corrélation peut s'expliquer par le fait que les entreprises, soucieuses de préserver « l'aire sous la courbe » de la rentabilisation de leur produit, anticipent le raccourcissement du délai de 1^{ère} baisse par des demandes de prix plus

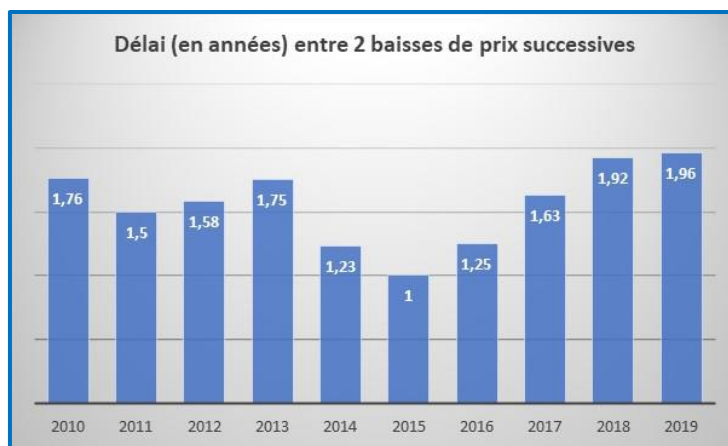
⁹³ Etude réalisée à partir de l'ensemble des présentations pharmaceutiques ayant fait l'objet d'un prix entre 2010 et 2023 (extraction de la base Drug Tracker)

élevées, ou par le fait que le CEPS contrecarre l'octroi de prix élevés à l'entrée par la pratique d'une baisse de prix plus précoce



Fréquence des baisses de prix

- L'article 17 de l'accord-cadre stipule qu'une « révision des conditions de prix ne peut intervenir qu'au terme d'un délai de 2 ans suivant une précédente révision du contrat »
- L'étude NETIS rapporte un délai médian entre 2 baisses de prix successives qui est toujours resté inférieur à 2 ans entre 2010 et 2019.



Annexe 7 : présentation détaillée de la clause de sauvegarde

La clause de sauvegarde en matière de médicaments a été introduite par la loi de financement de la sécurité sociale de 1999 pour les médicaments (et en 2019 pour les dispositifs médicaux). Elle est assise sur le chiffre d'affaires des médicaments net des remises produits et se déclenche lorsque celui-ci dépasse un montant M défini chaque année en LFSS et qui représente le chiffre d'affaires net considéré comme compatible avec le respect de l'ONDAM. Il s'agit du dernier levier de régulation pour maîtriser les dépenses d'assurance maladie lorsque les outils de régulation amont n'ont pas suffisamment produit leurs effets.

1. Principe de la clause de sauvegarde

La clause de sauvegarde en matière de médicaments a été instaurée par la loi de financement de la sécurité sociale de 1999.

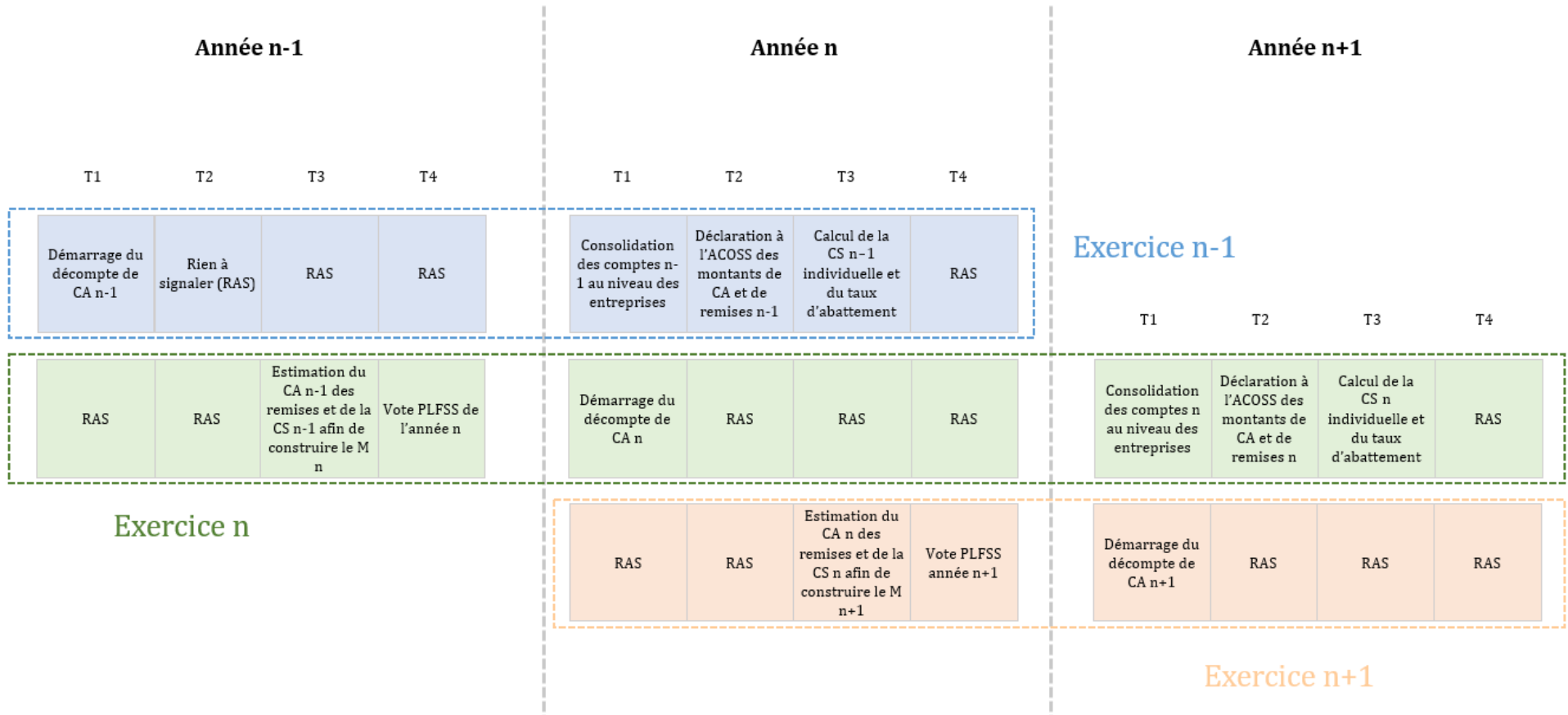
Son principe général vise à créer un mécanisme de déversement des dépenses de médicaments à partir d'un certain seuil pour assurer le respect de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie. Pour cela, la clause de sauvegarde consiste à demander aux entreprises exploitant des médicaments de verser une contribution lorsque les dépenses de médicaments dépassent un seuil légal. En cas de dépassement, l'ensemble des entreprises est redevable de cette contribution.

Trois paramètres structurent la clause de sauvegarde :

- la liste des médicaments sur lesquels s'applique le dispositif (le périmètre) ;
- la nature du chiffre d'affaire retenu pour calculer le déclenchement de la clause (l'assiette) ;
- les règles de partages de la contribution (la répartition).

D'un point de vue calendaire, la clause de sauvegarde s'étale sur trois périodes (cf. graphique 42) : en année n-1, le Parlement vote la loi de financement de la sécurité sociale de l'année n dans laquelle sont précisés les paramètres de la clause de sauvegarde. À l'issue de l'année n, les entreprises déclarent leur chiffre d'affaires à partir desquels est observé le déclenchement de la clause de sauvegarde. Les entreprises s'acquittent du montant contributif en année n+1.

Graphique 42 : rattachement comptable du paiement de la clause de sauvegarde



Source : Mission.

Depuis sa mise en place, la clause de sauvegarde a été régulièrement modifiée. La loi de financement de la sécurité sociale de 2015 définit la clause de sauvegarde sous sa forme moderne sous l'appellation de « contribution L ». L'article L138-10 du code de la sécurité social en définit les principaux paramètres et dispose que le périmètre retenu intègre :

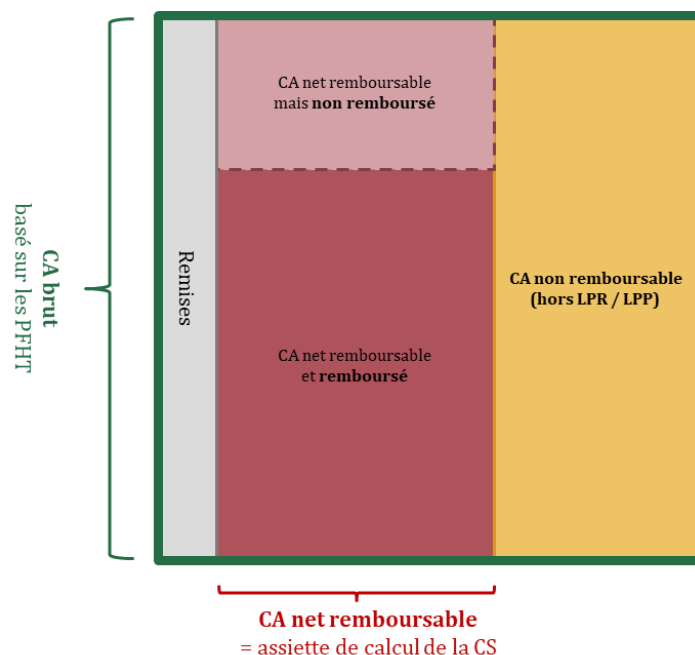
- les médicaments remboursables dispensés en officines ;
- les médicaments dispensés dans les établissements de santé pris en charge les régimes obligatoires d'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisations financées dans le cadre de la tarification à l'activité (« liste en sus ») ;
- les médicaments vendus au détail aux patients par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (« liste rétrocession ») ;
- les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ;
- les médicaments dits « post ATU ».

Le même article précise que **l'assiette** considérée pour le calcul du déclenchement de clause est le chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer au cours de l'année civile par l'ensemble des entreprises assurant l'exploitation d'une ou plusieurs spécialité pharmaceutiques minoré des remises et contributions suivantes :

- les contributions et remises relatives au mécanisme de régulation des dépenses de médicaments destinés au traitement de l'hépatite C (clause W) ;
- les remises ATU/post ATU ;
- les remises produits ;
- et pour l'année n-1 les contributions dues au titre de la clause de sauvegarde.

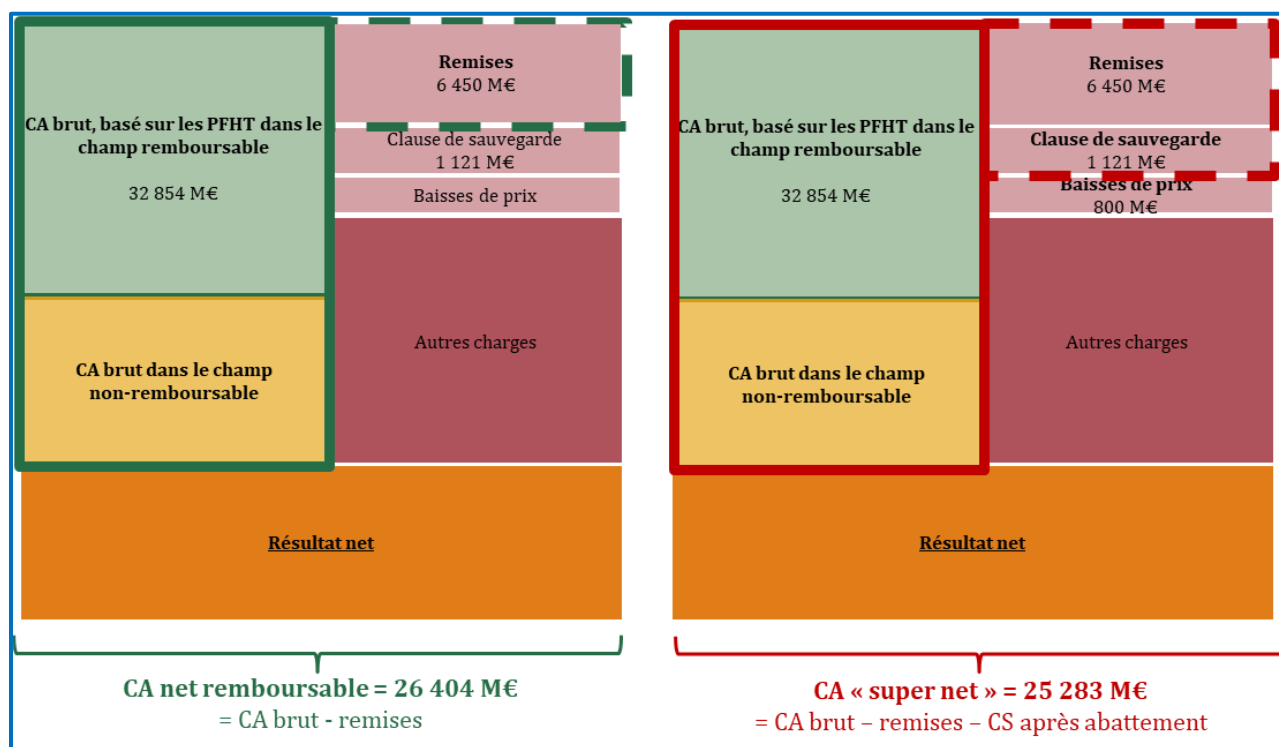
Le passage entre le CA des entreprises (brut, en prix facial hors taxe – PFHT) et l'assiette de la clause de sauvegarde est présenté en graphique 43) et le passage entre CA brut, net et « super net » est présenté en graphique 44 .

Graphique 43 : Passage du CA brut au CA net pris en compte dans l'assiette de la CS



Source : Mission.

Graphique 44 : Passage du CA brut au CA net et super net au regard du résultat en 2022



Source : Mission.

L'article L. 138-12 précise également la **répartition** de la clause de sauvegarde en définissant le montant total de la contribution et les modalités de calculs des contributions individuelles. Il dispose que la clause de sauvegarde prévoit une contribution totale calculée en ventilant le dépassement de chiffres d'affaires selon les modalités suivantes (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Taux de contribution

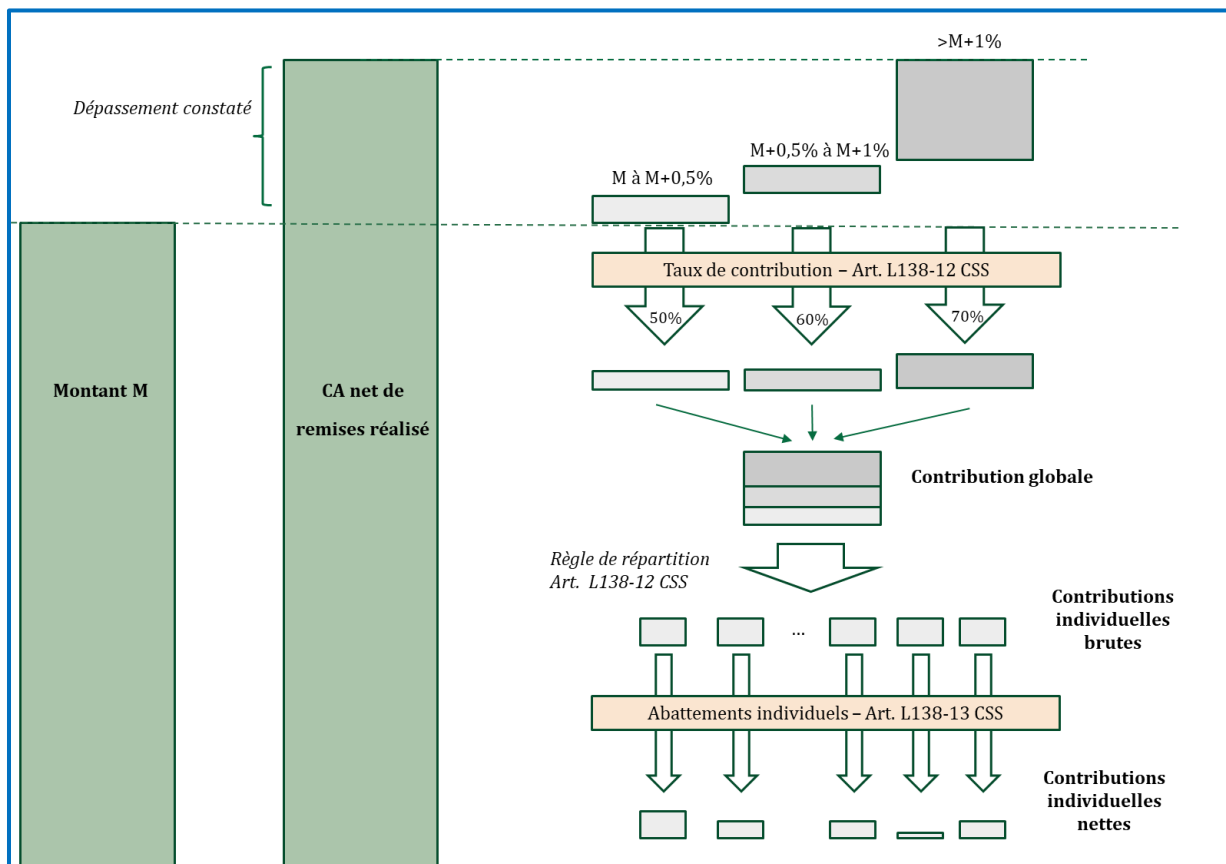
| CA net des remises | Taux de la contribution |
|---|-------------------------|
| CA supérieur à M et inférieur ou égal à M * 100,5 % | 50 % |
| CA supérieur à M * 100,5 % et inférieur ou égal à M * 101 % | 60 % |
| CA supérieur à M * 101 % | 70 % |

Source : L. 138-10 du CSS.

La contribution due par chaque entreprise redevable est déterminée, au prorata de son chiffre d'affaires et, pour 2023, à concurrence de 70 % au prorata du chiffre d'affaire réalisé par l'entreprise, et à concurrence de 30 % en fonction de la progression de son chiffre d'affaires. Elle est diminuée de l'abattement prévu à l'article L.138-13 du CSS (cf. *infra*).

Le graphique 45 présente le dispositif à date.

Graphique 45 : Mécanisme de la clause de sauvegarde



Source : Mission, à partir du CSS.

2. Les évolutions récentes

Les clauses de sauvegarde votées les années suivantes 2015 reprennent globalement le cadre de la clause de sauvegarde de 2015 et modifient à la marge le périmètre et l'assiette.

Deux modifications transforment néanmoins le fonctionnement de la clause et méritent d'être relevées.

2.1. La LFSS pour 2021 introduit un taux progressif à l'effort consenti en remises de prix pour l'abattement de clause de sauvegarde et ne lie plus le M_{n+1} à un taux fixe d'évolution du CA_n

Sur la période précédente, le **taux d'abattement sur la contribution due par entreprise** (prévu au L. 138-13 du CSS) était appliqué pour toutes les entreprises forfaitairement à 20 %.

Afin d'inciter les laboratoires à accepter des baisses de prix net, la LFSS pour 2021 module, pour toute entreprise conventionnée avec le CEPS, le niveau d'abattement au taux d'effort du laboratoire dans la régulation des prix pour l'année calendaire concernée. Ainsi, en fonction du niveau d'économie nette pour l'assurance maladie en année N générée par une baisse de prix net survenue l'année N, un taux d'abattement sur la contribution due de 5 % à 20 % s'applique (abattement de 10 % si les économies réalisées par l'assurance maladie, en pourcentage du chiffre d'affaires de l'entreprise, sont comprises entre]0 % ; 0,7 %], abattement de 15 % si comprises entre]0,7 % ; 3 %], abattement de 20 % si elles sont supérieures à 3 %.

En 2021, le taux d'abattement moyen réel a été de 13,5 %.

2.2. Le maintien, malgré la réforme annoncée dans la LFSS pour 2022, d'un calcul du M_n sur la base du CA_{n-1} induit des écarts croissants d'appréciation du M

La LFSS pour 2021 a annoncé une fixation du M en montant et non plus directement en évolution du CA_{n-1} , même si la formule de calcul a été appliquée en 2021 (cf. supra) : « *Ce passage en montant permet de répondre aux intentions du législateur lors de la refonte de la clause de sauvegarde des médicaments en LFSS pour 2019 en assurant lisibilité et transparence de la trajectoire de la régulation, qu'il ne sera plus nécessaire de réajuster chaque année.* »

Pour 2022, les annonces du plan de France Innovation Santé (CSIS 2021) donnent un nouveau cap aux dépenses de santé et prévoient une « *ambition de croissance annuelle de 2,4 % pour l'équivalent Ondam des produits de santé* ». À cette occasion, le PLFSS propose de construire désormais le montant M_{n+1} à partir de M_n en suivant la trajectoire CSIS (arbitrée à 2,15 % en 2022, 1,73 % en 2023 et 1,4 % en 2024, l'écart avec le 2,4 % s'expliquant par l'évolution des DM).

Cependant, cette réforme n'a jamais été appliquée. En 2022, l'étude d'impact indique que le montant de M_{2022} n'a pas été construit « *comme il aurait dû l'être* » selon cette méthode, mais, « *à titre exceptionnel, à partir du chiffre d'affaires prévisionnel net de l'année 2021 net de toutes remises, et de la contribution au titre de la clause de sauvegarde, qui du fait du dynamisme des dépenses constatées se déclencherait en 2021* » avec un taux d'évolution de + 1,7 %. Cela est d'autant plus surprenant que le calcul consistant à appliquer la trajectoire CSIS de $M_{2022} = M_{2021} * 102,15 \%$ aurait donné un M quasiment identique au M voté, à savoir à 24 200 M€ (ensuite réhaussé à 24 500 M€).

Le M_{2023} n'a pas non plus mis en œuvre la nouvelle méthode et a appliqué le taux de + 1,4 % au CA net estimé à la date du PLFSS au lieu de celui de 1,73 % de la trajectoire CSIS sur le M.

Cette réforme, si elle venait à s'appliquer, limiterait par construction fortement la dynamique car le M_{n+1} n'est pas corrélé à la dynamique d'évolution du CA mais seulement à la hausse des dépenses consentie.

2.3. Réintégration des stocks de l'État à compter de 2024 (LFSS pour 2023)

La LFSS pour 2023 prévoit, à compter de 2024, la réintégration des stocks de l'État dans le périmètre de la clause de sauvegarde qui avaient été exceptionnellement neutralisés du fait des achats Covid. Le raisonnement du Gouvernement est que si ces médicaments COVID n'avaient pas été financés au travers du stock État, ils seraient arrivés par les modalités d'accès classiques et auraient été à ce titre dans le périmètre de la clause à un moment ou un autre.

Annexe 8 : impact distributif de la clause de sauvegarde

1. La clause de sauvegarde touche principalement les principaux acteurs et reflète la concentration du secteur

1.1. La clause de sauvegarde est supportée à 47 % par 10 laboratoires

Les contributions individuelles à la clause de sauvegarde ont été analysées à partir des données du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) qui fournissent, pour chaque laboratoire ayant signé une convention avec le comité, les montants de remises concédées par les laboratoires dans le cadre des négociations conventionnelles et le montant de clause de sauvegarde.

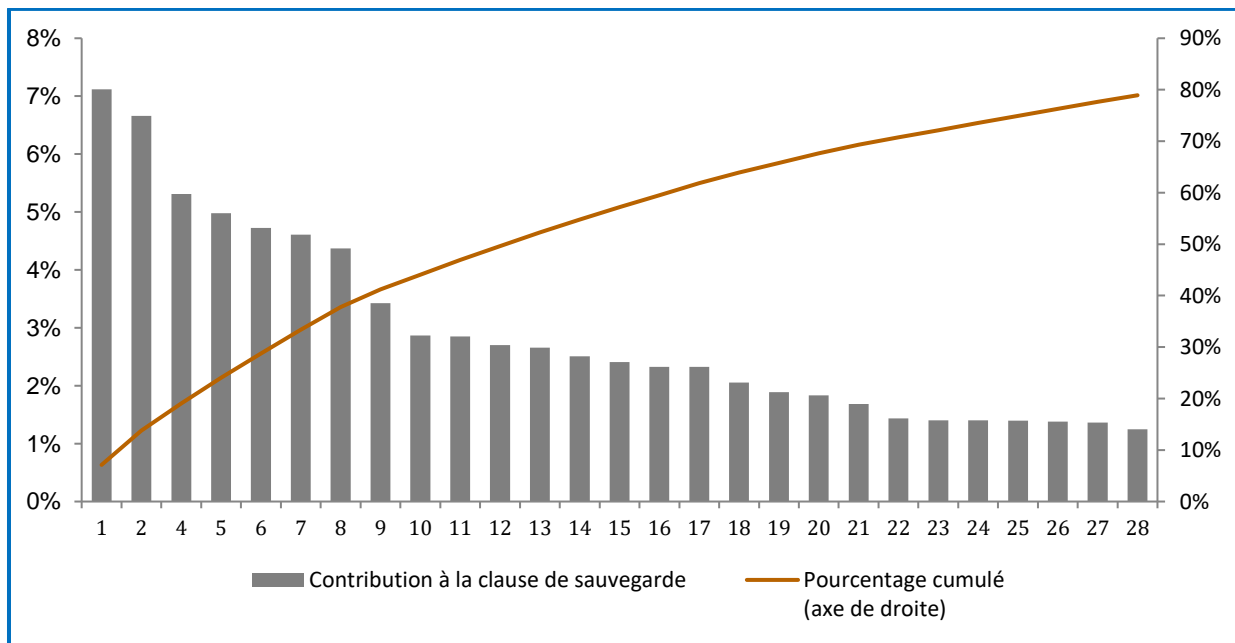
Le

graphique 46 classe, en abscisse, les laboratoires par montant de clause de sauvegarde acquittée au titre de l'année 2021, et présente, en ordonnée, la contribution relative de chaque laboratoire (échelle de gauche) ainsi que le pourcentage cumulé de contribution (échelle de droite).

Il apparaît que la clause de sauvegarde est supportée par les gros laboratoires. Plus précisément, sur les 184 laboratoires avec lesquels le CEPS a signé une convention, on observe la concentration suivante :

- le plus gros laboratoire contribue à hauteur de 7,1 % de la clause de sauvegarde totale ;
- les 10 plus gros laboratoires contribuent à hauteur de 46,9 % ;
- les 50 plus gros laboratoires contribuent à hauteur de 92,1 %.

Graphique 46 : Contribution individuelle à la clause de sauvegarde 2021



Source : Mission à partir des données transmises par le Comité Economique des Produits de Santé.

1.2. La prise en compte de la progression du CA favorisera les plus gros acteurs

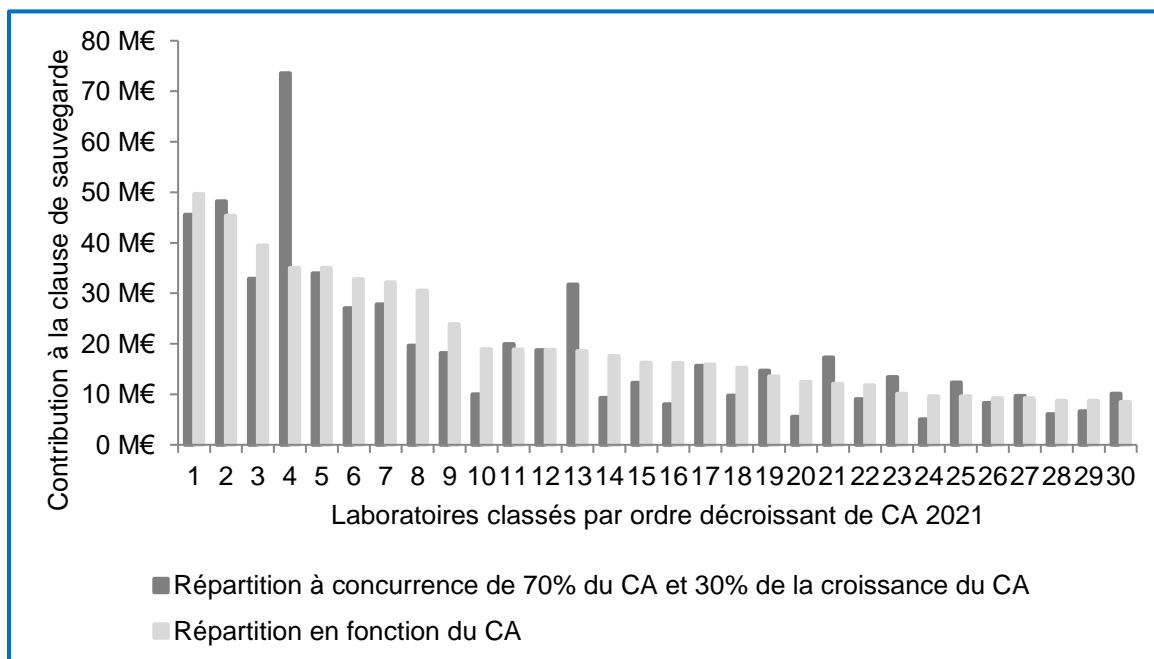
Le PLFSS 2023 introduit une modification majeure de la répartition de la clause de sauvegarde et prévoit une contribution « déterminée, à concurrence de 70 %, au prorata de son chiffre d'affaires calculé selon les modalités définies à l'article L. 138-11 et, à concurrence de 30 %, en fonction de la progression de son chiffre d'affaires par rapport à l'année précédente ».

Les données 2023 n'étant pas encore disponibles, la mission n'a pas pu observer l'effet de la mesure sur la répartition de la clause de sauvegarde. Néanmoins, en utilisant les données historiques transmises par le CEPS, la mission a pu construire un contrefactuel de réforme pour l'année 2021.

Pour cela, la mission a construit une clé de répartition fictive de la clause de sauvegarde à partir des chiffres d'affaires 2021 et la croissance des chiffres d'affaires de chaque laboratoire entre 2020 et 2021. Cette clé de répartition a ensuite été utilisée pour ventiler le montant de la clause de sauvegarde acquittée pour l'année 2021 et calculer les contributions individuelles. Ainsi, dans cet exercice, le montant total de clause de sauvegarde ne change pas, seule sa répartition évolue.

Pour faire cette analyse, la mission a choisi de restreindre son analyse aux données des 100 plus grands laboratoires qui ont signé un accord avec le CEPS. Plusieurs raisons ont conduit la mission à préféré travailler sur un sous-échantillon que sur l'ensemble des laboratoires conventionnés avec le CEPS. Tout d'abord, la difficulté à travailler avec l'ensemble des laboratoires conventionnés dans la mesure où certains laboratoires débutent leur convention avec les CEPS et n'ont pas de données historiques quand d'autres sont rachetés et sortent de la base. Néanmoins, ce choix méthodologie semble acceptable dans la mesure où les 100 laboratoires retenus représentent une grande part de l'activité globale, avec 96,9 % du chiffre d'affaires net réalisé en 2021 et 97,6 % de la clause de sauvegarde payée sur cette année.

Graphique 47 : Clause de sauvegarde des 30 plus gros laboratoires selon différentes modalités de répartition



Source : Mission à partir des données transmises par le Comité Economique des Produits de Santé.

Le graphique 47 présente pour les 30 plus gros laboratoires l'évolution du montant de clause de sauvegarde payée en considérant les deux systèmes de répartition. Il permet de constater qu'au niveau individuel, le changement de système constitue une évolution notable du montant de clause de sauvegarde versée puisque certains laboratoires voient leur clause de sauvegarde augmenter ou diminuer de manière notable. Par exemple, un laboratoire ayant connu une forte croissance de son chiffre d'affaires en 2020 constate une augmentation de +40 % de sa clause de sauvegarde dans le nouveau système de répartition.

Les données montrent également que les gros acteurs bénéficient de la prise en compte du taux de croissance du chiffre d'affaires dans l'abattement de la clause de sauvegarde dans la mesure où l'augmentation de leur chiffre d'affaires est relativement moins élevée que celle des autres laboratoires.

Le graphique 48 analyse la part relative des laboratoires pour lesquels la mise en place de la mesure diminue la contribution à la clause de sauvegarde. On observe que lorsqu'on considère les 10 plus gros acteurs du secteur, 80 % voient leur contribution à la clause de sauvegarde diminuer suite à la mise en place de la mesure. À l'inverse, cette part atteint 56 % pour les 50 plus petits laboratoires.

À titre d'exemple, pour les 30 plus gros laboratoires, on observe un gain médian net de +14 % de la clause de sauvegarde payée, par rapport à une situation la clause de sauvegarde serait strictement proportionnelle au chiffre d'affaires.

Tableau 7 : Évaluation du nombre de laboratoires pour lesquels la prise en compte de la croissance du CA dans le calcul de l'abattement diminue le montant de CS

| Laboratoires triés par taille | Nombre de gagnants | Nombre de perdants | Part relative de laboratoires gagnants |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--|
|] 0 ;10] | 8 | 2 | 80 % |
|] 10 ;50] | 24 | 16 | 60 % |
|] 50 ;100] | 28 | 22 | 56 % |

Source : Mission.

Enfin, certains laboratoires voient leur clause de sauvegarde évoluer de manière significative sans changement notable de leur activité réelle mais suite à une évolution dans la dynamique de versement des remises qui permettent de calculer le chiffre d'affaires net de remise.

2. Une clause de sauvegarde inversement proportionnelle aux baisses de prix concédées aux CEPS

La loi de financement de la sécurité sociale de 2021 a apporté une modification en rendant cet abattement proportionnel au niveau d'économie réalisé par la sécurité sociale (cf. *supra*).

Dans le cadre de ses travaux, la mission a examiné la corrélation entre le montant des baisses de prix accordées en 2021 et le montant de la clause de sauvegarde versée pour la même année. Le graphique présente les résultats de cette analyse.

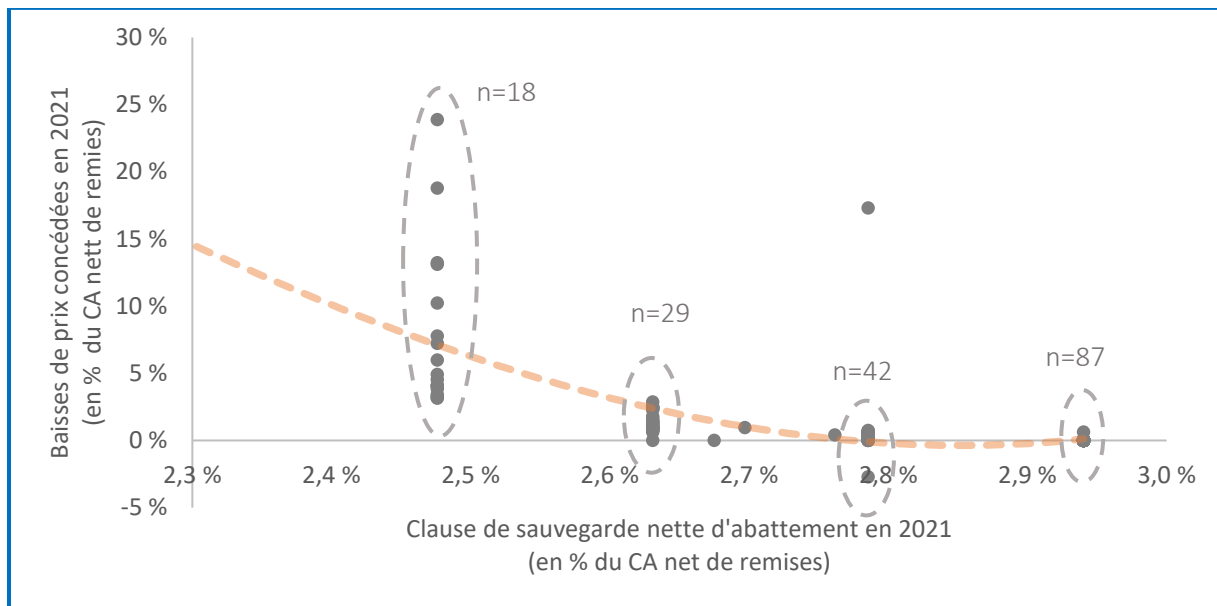
Conformément à ce que prévoit la réglementation, on observe qu'en tendance, les laboratoires qui concèdent des baisses de prix importantes s'acquittent d'une clause de sauvegarde relativement plus faible. On note néanmoins deux points intéressants : d'une part la clause de sauvegarde en pourcentage du CA net de remise est concentrée autour de quelques points identifiés ; d'autre part, pour les laboratoires ayant une contribution à la clause de sauvegarde relativement faible, on observe une grande hétérogénéité de baisses de prix concédées.

Ces deux éléments s'expliquent par les structures de répartition et d'abattement en vigueur en 2021.

En effet, le cadre réglementaire en vigueur en 2021 prévoit que la clause de sauvegarde est répartie en fonction du chiffre d'affaires. Aussi, avant abattement, le montant de clause de sauvegarde rapporté au chiffre d'affaires est le même pour l'ensemble des laboratoires et atteint 3,1 %. Dans ce cadre, la mise en place d'un abattement par tranche appliqué à la clause de sauvegarde crée mécaniquement des concentrations de points. Par exemple, l'ensemble des laboratoires ayant concédé des hausses de prix supérieures à 3 % bénéficient d'un abattement de 20 % ; une fois appliqué cet abattement conduit le montant relatif de clause de sauvegarde à baisser de -20 % et atteindre 2,48 %.

En définitive, l'application de l'abattement diminue la clause de sauvegarde de 13 %, avec un taux médian d'abattement individuel de 10 %.

Graphique 48 : baisses de prix concédées au CEPS et clause de sauvegarde en pourcentage du chiffre d'affaires net 2021



Source : Mission à partir des données transmises par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et la Direction de la Sécurité Sociale (DSS).

Annexe 9 : quelques éléments d'analyse financière sur les entreprises du secteur des produits de santé

La Mission a considéré comme utile de mener et partager différentes analyses financières pour mieux approcher la santé des acteurs du secteur. Il s'agit de premières analyses, qui mériteront d'être approfondies. Ont été utilisées les liasses fiscales pour analyser la santé financière des acteurs laboratoires, grossistes, fabricants et officines identifiés. Par ailleurs, pour compléter son analyse, la mission a utilisé des données publiques sur les laboratoires pharmaceutiques.

1. La chaîne de production des produits de santé est composée d'industriels qui produisent les médicaments et DM et de distributeurs qui assurent leur livraison

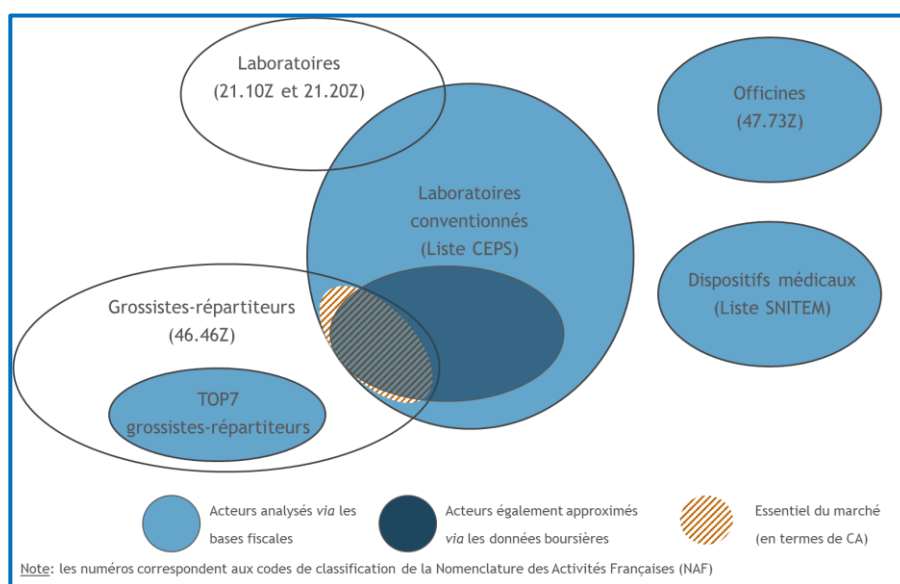
Pour analyser la santé financière des acteurs de la chaîne de production, la Mission a utilisé différentes sources d'identification comptable : la nomenclature des activités françaises (NAF) ; les identifiants SIREN des entreprises produits par l'INSEE et la liste des laboratoires conventionnés avec le CEPS.

Les codes de la nomenclature NAF permettent directement d'identifier les laboratoires pharmaceutiques (21.10Z et 21.20Z), les grossistes-répartiteurs (46.46Z) et les officines (47.73Z).

Cependant :

- ◆ pour les laboratoires, seuls ceux conventionnés avec le CEPS ont été retenus ;
 - ◆ pour les fabricants de dispositifs médicaux, la mission a utilisé les codes SIREN des entreprises membres du Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) ;
- pour les grossistes répartiteurs, la mission a utilisé les codes SIREN des entreprises membres de la Chambre Syndicale de Répartition Pharmaceutique (CSPR) qui assurent - en valeur - 97% des livraisons de médicaments aux officines.

Graphique 48 : Cartographie des acteurs



Source : Mission.

Le graphique 48 présente la cartographie des acteurs selon la nature de leurs activités et permet de dresser les constats suivants :

- ◆ les laboratoires conventionnés avec le CEPS génèrent la majeure partie du chiffre d'affaires du secteur, bien qu'ils ne constituent qu'un nombre réduit des laboratoires identifiés dans la nomenclature NAF ;
- ◆ les laboratoires qui représentent l'essentiel du chiffre d'affaires ont également une activité de grossiste-répartiteur qui leur permet d'effectuer des livraisons directes et ainsi intégrer la chaîne de distribution.

Connaissant cette structure d'activité, la mission a choisi d'utiliser les liasses fiscales pour analyser la santé financière des acteurs laboratoires, grossistes, fabricants et officines identifiés. Par ailleurs, pour compléter son analyse, la mission a eu recours à des données financières qui permettent une analyse prospective de la santé des laboratoires pharmaceutiques.

2. La santé financière s'améliore après le Covid

Le graphique 49 présente l'évolution de la rentabilité médiane des acteurs du secteur entre 2013 et 2021.

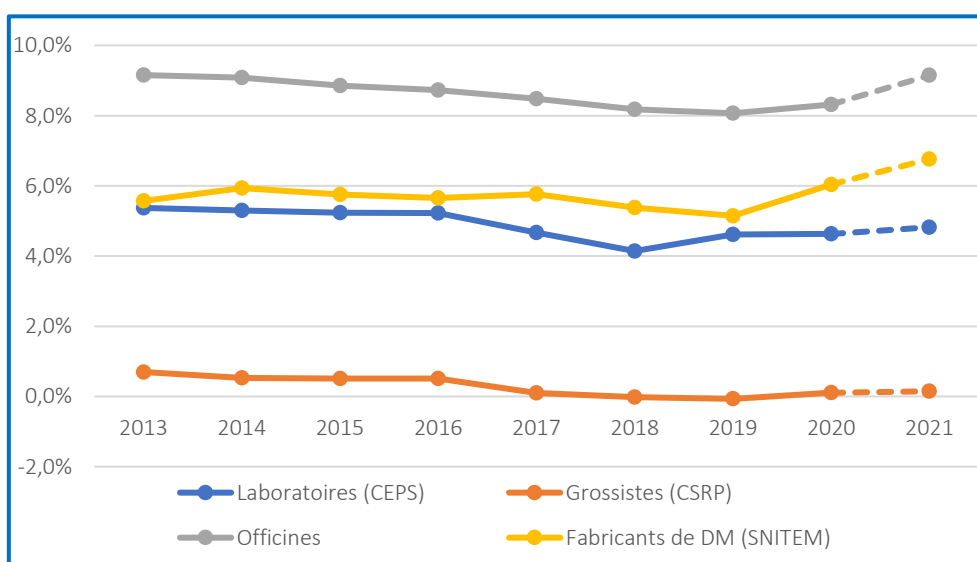
Il apparaît que le taux marge de l'ensemble des acteurs est en croissance en fin de période après avoir connu une baisse tendancielle entre 2013 et 2019.

A noter que la comparaison du taux de marge médian entre secteurs n'est pas utilisable dans la mesure où les niveaux et cycles d'investissement sont propres à chaque secteur. Néanmoins, la dynamique du taux de marge médian du même secteur sur longue période est informative de l'évolution de la santé des acteurs.

Plus précisément, le taux de marge médian des laboratoires conventionnés avec le CEPS est passé de 5,4 % en 2019 à 4,1 % en 2018 puis 4,8 % en 2021. Le taux de marge fabricants de dispositifs médicaux a connu une dynamique comparable et passe respectivement de 5,6 % en 2013 à 5,1 % en 2019 et enfin 6,8 % en 2021 ; de même pour les officines dont le taux de marge passe de 9,2 % en 2018 à 8,1 % en 2019 pour atteindre 9,1 % en fin de période.

Enfin, les grossistes-répartiteurs laissent apparaître des taux de marge très faibles voire négatifs en 2019 mais légèrement positifs en fin de période (0,1% en 2021).

Graphique 49 : évolution de la rentabilité médiane (EBE/CA) des acteurs du médicament



Source : Dispositif ESANE pour la période 2013-2020 et BIC-IS pour 2021.

3. La croissance des capitalisations boursières des laboratoires pharmaceutiques est deux fois plus élevée que celle du reste de l'économie entre 2015 et 2022

Pour les laboratoires, l'utilisation des données fiscales a de très forte limite dans la mesure où de nombreux laboratoires appartiennent à des groupes internationaux : les chiffres des filiales françaises sont difficiles à lire puisqu'il y a des transferts et des mutualisations (typiquement la R&D) qui varient beaucoup d'un groupe à l'autre.

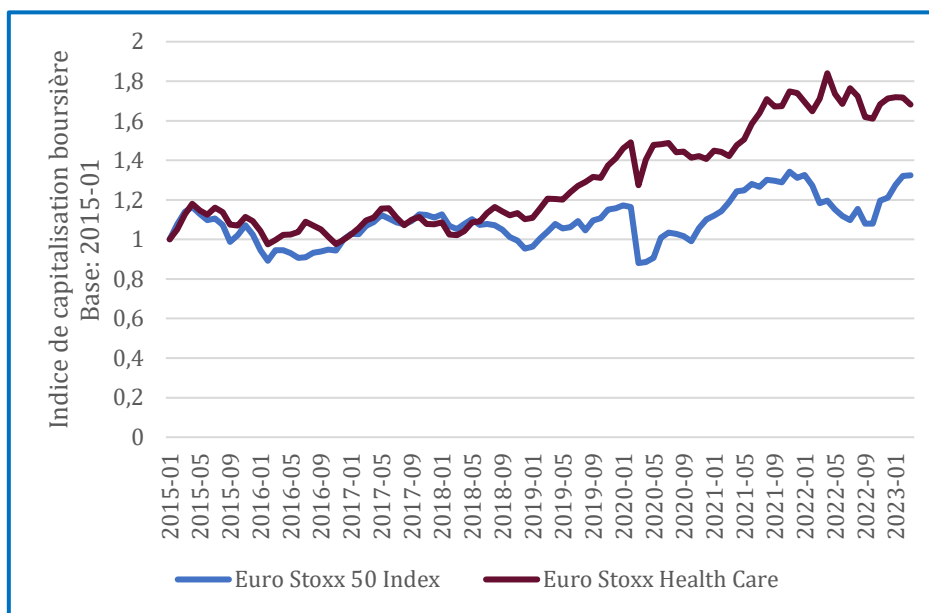
Aussi, pour consolider l'analyse, la Mission a analysé l'évolution comparée des indices EURO STOXX 50 qui fournit la capitalisation boursière des 50 plus grandes entreprises européennes – ci-après indice agrégé de l'économie - et l'indice EURO STOXX HEALTH CARE qui présentent les capitalisations boursières des laboratoires pharmaceutiques (cf. graphique 50).

On observe que la dynamique de capitalisation boursière des laboratoires pharmaceutiques est similaire à celle du reste de l'économie et relativement stable entre janvier 2015 et janvier 2018.

À partir de 2018, la capitalisation de marché des laboratoires pharmaceutiques croît fortement tandis que celle du reste de l'économie augmente de manière plus progressive. Ainsi, entre janvier 2015 et janvier 2023, l'indice de capitalisations du secteur de la santé a augmenté de +68 points contre +32 points pour l'indice agrégé.

Graphique 50 : Evolution comparée de la capitalisation boursière des laboratoires pharmaceutiques par rapport au reste de l'économie

Source : Mission à partir des données EURO STOXX.



4. La rentabilité des officines est positive et augmente en 2020 et 2021 sur toute la distribution

4.1. La rentabilité des officines est positive pour tous les déciles

Pour les officines, la mission a souhaité analyser l'évolution de la rentabilité au sein des acteurs ainsi que son évolution en fin de période.

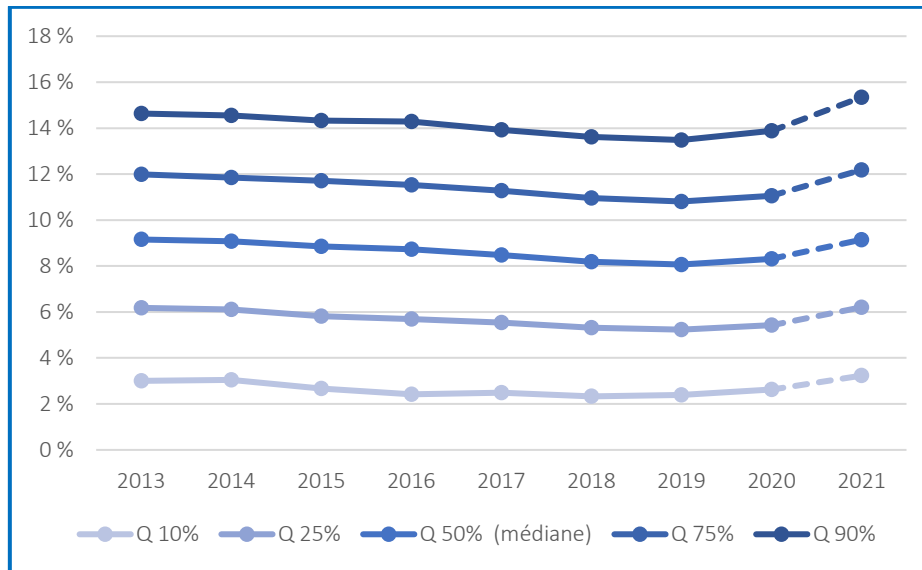
Les données fiscales montrent que la rentabilité des officines est positive pour tous les déciles (cf. graphique 49) contrairement à ce que l'on observe pour les autres acteurs du secteur. Ainsi, même les officines appartenant aux 10 % établissements les moins rentables affichent un taux de marge de 3,2 % en 2021. Les 10 % les plus rentables voient quant à eux leur marge passer de 14,6 % à 15,3 % sur la période.

Au cours de la période, les inégalités entre officines sont restées stables et élevées pour une activité largement régulée : les officines faisant partie des 10 % les plus rentables enregistrent des performances cinq fois supérieures à celles appartenant aux 10 % les moins rentables.

Par ailleurs, la rentabilité a fortement augmenté en 2020 et 2021. La rentabilité a ainsi augmenté de plus de 12 % pour la moitié des officines, de plus de 13 % pour les 10 % les plus rentables et surtout de plus de 30 % pour les 10 % les moins rentables.

Par conséquent, entre 2020 et 2021, on observe une augmentation des taux de marge sur l'ensemble de la distribution qui est néanmoins plus prononcée pour les officines ayant une rentabilité initialement plus faible⁹⁴.

Graphique 51 : Évolution de la rentabilité (EBE/CA) des officines par quantiles



Source : Dispositif ESANE pour la période 2013-2020 et BIC-IS pour 2021.

4.2. La densité de population prédit mal la rentabilité des officines mais les départements et zones d'emploi ruraux semblent plus rentables que ceux en zone urbaine

Pour analyser les déterminants de la rentabilité des officines, la mission s'est intéressée au rôle de la densité de population qui est directement corrélée à la consommation de médicament.

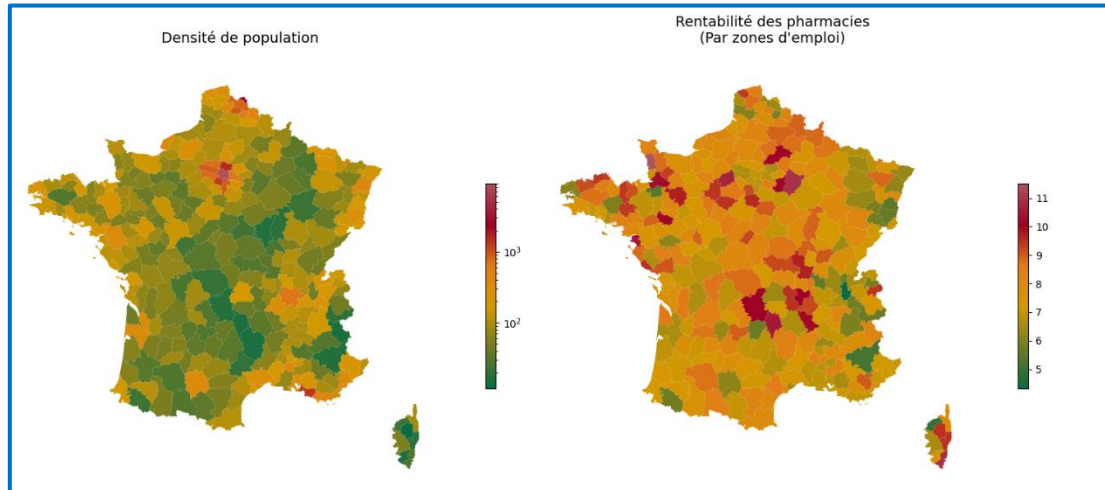
L'analyse des données à l'échelle des départements et des zones d'emploi (cf. graphique 52) permet de démentir l'idée selon laquelle les officines en rurales souffriraient d'un manque de rentabilité par rapport aux officines des zones urbaines. Au contraire, les analyses statistiques tendent plutôt à suggérer que s'il existe une corrélation entre densité de population et rentabilité, celle-ci se manifeste dans le sens inverse, avec une rentabilité plus élevée en zone rurale qu'en zone dense.

Une hypothèse plausible, bien que non testée par la mission, serait qu'en zone rurale, lorsqu'une officine ferme, les patients restants se tournent vers d'autres officines qui bénéficient d'un pouvoir de marché plus important et peuvent augmenter le prix des médicaments non réglementés, ce qui contribue à une rentabilité plus élevée. À l'inverse, en zone dense, la concurrence entre les officines sur le prix des médicaments non réglementés permet comprimer les prix et de réduire les marges. En outre, les loyers peuvent contraindre les marges dans les zones locatives les plus tendues.

⁹⁴ Ainsi, pour les officines appartenant aux 10 % d'établissements les moins rentables, le taux de marge a augmenté de +23 % et passe de 2,6 % en 2020 à 3,2 % en 2021. En revanche, pour les officines appartenant aux 10 % d'établissements les plus rentables, cette augmentation a été de +11 %, avec un taux de marge qui passe de 13,9 % à 15,3 % sur la même période.

L'ajustement par les fermetures d'officine reste néanmoins un mécanisme de très longue période qui concerne peu d'acteurs puisqu'entre 2013 et 2021, le nombre d'officines analysés par la mission est passé de 23 782 à 21 897 soit une baisse moyenne de -1,0 % par an. Par ailleurs, les données de l'OCDE montrent qu'en 2019, la France se distingue par un nombre d'officine par habitants (38 officines pour 100 000 habitants) encore supérieur à celui de la moyenne des pays de l'OCDE (28 officines pour 100 00 habitants).

Graphique 51 : Rentabilité médiane des officines et densité de population par zone d'emploi



Source : Dispositif ESANE et base des zones d'emploi de l'INSEE.

Annexe 10 – quelques éléments sur le programme France 2030 très adhérents aux sujets traités par la Mission

PREMIÈRE MINISTRE
Liberté
Égalité
Fraternité

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

France 2030, la santé et les entreprises

PREMIÈRE MINISTRE

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs financiers à disposition des industriels en santé (médicament, DM, DMN)

27/07/2023 2

PREMIÈRE MINISTRE

Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Principes généraux

FR 2030 54 Md€
Soutenir la recherche, l'innovation, la formation et la compétitivité de l'économie française à travers l'industrie.

Mieux produire Mieux comprendre Mieux vivre

Innovation Santé 2030 7,5Md€
Garantir un parfait continuum de la Recherche au soin en passant par l'industrialisation

Vous êtes une startup, une PME/ETI, un grand groupe industriel et vous voulez contribuer à « donner un temps d'avance à la France » par l'innovation ? Faites-vous connaître de France 2030 à <https://www.gouvernement.fr/france2030/appels-a-candidatures>

Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

3 stratégies d'accélération et un plan

Innovation Santé 2030 7,5Md€

- Stratégie d'accélération Santé Numérique 650M€
- Stratégie d'accélération Biothérapies Bioproduction 800M€
- Stratégie d'accélération Maladies Infectieuses émergentes 750M€
- Plan DM - DIV 750M€

AAP Industrialisation et Capacités Santé 2030

27/07/2023 4

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs financiers

Montants engagés à date pour les entreprises (juillet 2023)

| | Nombre de bénéficiaires | Montants engagés |
|---|-------------------------|------------------|
| Petites et moyennes entreprises (PME) | 118 | 393,0M€ |
| Entreprises de taille intermédiaire (ETI) | 35 | 333,2M€ |
| Grandes entreprises (GE) | 22 | 109,7M€ |
| Total | 175 | 835,9M€ |

27/07/2023 5

Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Focus sur la stratégie biomédicaments/bioproduction

Objectifs

- Produire au moins 20 nouveaux biomédicaments
- Doubler le nombre d'emplois du secteur de bioproduction (passage de 10 000 à 20 000)
- Permettre l'émergence d'au moins 1 nouvelle licorne & nouvelles ETI de biotech

Réalisé à Date

- 37% du budget engagé
- 42 projets portés par startups, PME, ETI et grands groupes
 - Biothérapies en santé humaine
 - Outils de R&D ou de stratification pour le développement de biothérapies
 - Nouveaux procédés de bioproduction
 - Nouvelles lignes de production innovantes et nouvelles usines.
- Création de France Biolead

FRANCE biolead
→ Fédérer tous les acteurs de la filière de bioproduction.

27/07/2023 7

<https://www.bpi-france.fr/nouveaux-projets-concours>

Les AAP France 2030 dans le domaine de la santé <https://www.gouvernement.fr/france2030/appele-candidatures?thematic=San%3%A9&thematic=San%3E2%80%9A>

Appels à projets France 2030 opérés par Bpifrance

EXPLORE LA FAISABILITE → REALISER VOS PROJETS R&D → TRANSFORMER L'ESSAI INDUSTRIALISATION → Evaluation / MARCHÉ

AAP Biomédicaments

- EDS
- Tiers Besois
- AAP « Innovation en Imagerie »
- DM
- AAP « Grand défi DM »
- Stratégie d'Accélération Biothérapies Bioproduction
- AAP « Innovation en Biothérapies »
- Stratégie d'Accélération MIE - MRIC
- AAP « MIE »

AAP Bioproduction

- HL2b
- L-Nov Budget de 7 à 8 Indus Bioproduction
- L-Demo Ind. 1000 Biomédicaments Budget = 4 M€ (répartis tous les 2 ans)
- AAP 1^{ère} usine - Santé (1 milliard)
- AAP « Evaluation bioéthique et/ou éthique biomédicaments des DM biomédicaments » (1 milliard)
- AAP « Démonstration d'usage clinique des DM à usage collectif » (1 milliard)
- AAP Capacitaire Santé → 1M€ (1 milliard)

Légende

- Concours
- Co-financement Océano
- Financement Individuel
- Financement Collectif

27/07/2023 6

PREMIERE MINISTRE
 Jean Castex
 France

Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Focus sur la stratégie biomédicaments bioproduction

Objectifs

- Produire au moins 20 nouveaux biomédicaments
- Doubler le nombre d'emplois du secteur de production (passage de 10 000 à 20 000)
- Permettre l'émergence d'au moins 1 nouvelle licorne et 5 nouvelles ETI et 10 nouvelles PME

Réalisé à Date

- ✓ 37% du budget engagé
- ✓ 42 projets portés par des startups, PME, ETI et grands groupes
 - Biothérapies en santé humaine
 - Outils de R&D ou de stratification pour le développement de biothérapies
 - Nouveaux procédés de bioproduction
 - Nouvelles lignes de production innovantes et nouvelles usines.
- ✓ Création de France Biolead

FRANCE
biolead
 → Fédérer tous les acteurs de la
 filière de bioproduction.

07/08/2023 7

PREMIERE MINISTRE
 Jean Castex
 France

Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Focus sur le plan DM innovants

Objectifs Atteindre une balance commerciale positive pour ce secteur d'ici 2030

- Adresser des priorités technologiques et/ou de santé publiques majeures - 170M€
- Faciliter la démonstration de la valeur des dispositifs médicaux à usage collectif - 60M€
- Accompagner les projets d'industrialisation des entreprises du dispositif médical - 140M€
- Accompagner les entreprises du dispositif médical dans leurs démarches d'accès au marché - 30M€

Réalisé à Date

- ✓ 19 lauréats
- ✓ 40 entreprises bénéficiaires du guichet diagnostic réglementaire
- ✓ 11 actions sur 18 démarrées
- ✓ 73M€ engagés

07/08/2023 8

PREMIERE MINISTRE
 Jean Castex
 France

Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Focus sur la Stratégie d'accélération MIE-MN



Objectifs

- Comprendre, prévenir et contrôler l'émergence de nouveaux pathogènes
- Contribuer à la préparation de l'Etat face aux risques d'émergences naturelles MIE et NRBC
- Renforcer les capacités de recherche et innovation (R&I) pub et priv, et le transfert industriel
- Accroître les capacités de production françaises et sécuriser l'accès aux contre-mesures
- Construire la préparation et la résilience à l'échelle nationale et européenne

Réalisé à Date


- ✓ Soutien en continuum de la chaîne de valeur de développement et production de contremesures en articulation avec HERA :
 - ✓ soutien à la R&I dont maturation et tech transfert, AAP recherche partenariale et création d'entreprises
 - ✓ développement de capacités de production - allocation nationale de filières d'intérêt - AAP Capex des industries Santé 2030
 - ✓ mesures organisationnelles pour une meilleure préparation de l'état - bénéfice à aussi aux industriels dont développement et essais cliniques en situation de crise + révision de la gestion de stocks stratégique en lien avec la politique d'achat public
 - ✓ formation multidisciplinaire MIE y compris pour les besoins et emplois dans l'industrie
- ✓ 30 projets soutenus dont 17 de développement de contremesures, la plupart impliquant des industries et nombre d'entre elles pilotes par des industriels et 8 projets soutenant l'industrialisation et la production de contremesures ou produits critiques
- ✓ Une quarantaine d'entreprises conseillées ou accompagnées en interministériel par la SA MIE dans leurs démarches et positionnement
- ✓ Une dizaine d'événements présentiels ou webinaires sur mobilisation et structuration de l'écosystème

07/08/2023 9


  Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers


Relocaliser la production de médicaments essentiels

 **Problématique**

- Dépendance de la France en matière d'approvisionnement de médicaments essentiels



 **Objectifs**

- Relocaliser ou augmenter la production de médicaments essentiels à horizon 2030

 **Réalisé à Date**


- ✓ Identification d'une cinquantaine de médicaments essentiels
- ✓ Annonce de huit nouveaux projets de localisation pour un investissement de 160M€

07/08/2023 10


  Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Recherche biomédicale



 **Objectifs**

- Relancer et consolider la politique de site afin de transformer le paysage de la recherche biomédicale française
- Favoriser les partenariats public/privé
- 5 Bioclusters de dimension mondiale regroupant laboratoires, centres de recherche, centres de soins et entreprises

 **Réalisé à Date**


- ✓ Lancement de 10 HUs (environnement d'excellence attractif pour les chercheurs, les cliniciens et les partenariats industriels)
- ✓ 6ème vague des projets de recherche hospitalo-universitaire en santé (HUS)

07/08/2023 11


  Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs financiers

Infrastructures de recherche en biologie santé, cohortes et biobanques

 **Objectifs**

- Développer les infrastructures de recherche en biologie santé, les cohortes et biobanques
- Favoriser les partenariats public/privé
- Faciliter l'accès aux porteurs de projets publics et privés

 **Réalisé à Date**

- ✓ Annonce d'un financement supplémentaire de 100M€ pour renforcer les capacités des 16 infrastructures de recherche
- ✓ Lancement de la concertation (INSERM, CNCR, RESPIC, France universités) à structurer le pilotage de biobanques
- ✓ Annonce d'un plan d'investissement dans les cohortes :
 - ✓ Cohortes populationnelles historiques 25M€
 - ✓ Cohortes nouvelles ou renforcement de cohortes existantes 100M€

07/08/2023 12

PREMIERE MINISTRE
Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs extra-financiers (accompagnement des projets, innovants, accélération des développements cliniques)

07/08/2023 23

PREMIERE MINISTRE
Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs extra-financiers

Continuum d'actions
L'intervention de France 2030 ne peut être réduite au seul soutien financier public accordé aux projets innovants.

Accompagnement financier

Identification et orientation des projets Sélection de projets et Financement Accompagnement personnalisé et valorisation

Accompagnement extra-financier

Certes, dans le prolongement de la décennie d'investissements stratégiques précédente, le plan se traduit par la sélection et le financement des meilleurs projets, dans le cadre de la stratégie publique. Ces étapes de sélection et de financement doivent néanmoins être précédées d'une **phase amont, d'identification et d'orientation des projets** Elles doivent également être suivies d'une **phase aval d'accompagnement personnalisé** mais aussi de **valorisation** afin de diffuser les innovations et bénéficier d'effets d'entraînement sur le territoire.

07/08/2023 14

PREMIERE MINISTRE
Secrétariat général pour l'investissement

Dispositifs extra-financiers

Continuum d'actions
L'intervention de France 2030 ne peut être réduite au seul soutien financier public accordé aux projets innovants.

Accompagnement financier

Identification et orientation des projets Sélection de projets et Financement Accompagnement personnalisé et valorisation

Accompagnement extra-financier

Certes, dans le prolongement de la décennie d'investissements stratégiques précédente, le plan se traduit par la sélection et le financement des meilleurs projets, dans le cadre de la stratégie publique. Ces étapes de sélection et de financement doivent néanmoins être précédées d'une **phase amont, d'identification et d'orientation des projets** Elles doivent également être suivies d'une **phase aval d'accompagnement personnalisé** mais aussi de **valorisation** afin de diffuser les innovations et bénéficier d'effets d'entraînement sur le territoire.

07/08/2023 14

PREMIERE MINISTRE
Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs extra-financiers

Principes généraux France 2030 – Domaines d'intervention de l'AIS

Normatif : la levée de verrous juridiques peut relever de différentes administrations (centrales, déconcentrées, décentralisées)

Administratif : le porteur de projet est accompagné afin de lever les difficultés administratives qui limiteraient le déploiement de son projet innovant

Technique : lorsque l'expertise est présente au sein de l'administration ou d'un établissement (par exemple un organisme national de recherche), ou bien que l'expertise peut être partagée par le biais d'une mise en relation avec des écosystèmes qui lui sont liés ou contigus

Formation de talents : la gestion et la mise en relation du porteur de projet avec un vivier de talents permet que le capital humain ne soit pas un goulot d'étranglement supplémentaire dans la conduite du projet

07/08/2023 15

PREMIER MINISTRE
Gouvernement
France

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs extra-financiers

Principes généraux France 2030 - Domaines d'intervention de l' AIS

Propriété intellectuelle : la protection juridique de l'innovation et la stratégie de valorisation du portefeuille de brevets peuvent être encouragées

Financement privé : l'accompagnement peut permettre de renforcer l'effet levier du soutien financier public en facilitant l'orientation vers certaines sources de financement privées

Marché export : la projection à l'exportation peut être facilitée par des dispositifs gérés par Business France, la direction générale du Trésor, Bpifrance ou encore les services diplomatiques français

Souveraineté et intelligence économique : dans une logique à la fois défensive et offensive, les actions de ce domaine permettent de protéger les innovations soutenues par France 2030 et d'en accélérer la croissance

07/08/2023 16

PREMIER MINISTRE
Gouvernement
France

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs extra-financiers

Dispositif d'accompagnement de l'Agence de l'innovation en santé (AIS)

L' AIS propose aux projets innovants un accompagnement spécifique, complémentaire des offres publiques existantes à l' issue d'un processus de labélisation

Trois programmes (en fonction de besoins)

Accès prioritaire

Passage à l'échelle

Adaptation du cadre

Déjà 40 entreprises accompagnées
en collaboration avec d'autres services de l'Etat et en lien avec les pôles de compétitivité.

07/08/2023 17

PREMIER MINISTRE
Gouvernement
France

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs extra-financiers

Simplifier et accélérer les délais tout au long du continuum de l'innovation

Objectif : accélération du transfert des résultats de la recherche publique vers les entreprises

Actions déjà réalisées

- Mobilisation des professionnels du transfert de technologie et ensemble des parties prenantes (France Biotech, C.U.R.I.E, SATI, CHU...) avec l'ambition de promouvoir la simplification des organisations et des processus (notamment la standardisation des pratiques).
- Recommandation opérationnelles finalisées en novembre pour alimenter la mission Le Moign-Tunon de Lara récemment lancée.

07/08/2023 18

PREMIER MINISTRE
Gouvernement
France

Secrétariat général pour l'investissement
Agence de l'innovation en santé

Dispositifs extra-financiers

Diffusion des innovations en mobilisant le levier des achats

Actions déjà réalisées

- Mise en place de partenariats avec les centrales d'achat nationales (UnihAet Resah) ;
- Elaboration d'un plan pilote achats innovants mobilisant les crédits France 2030 en collaboration avec la DGOS, la DGE, la DNS. Les premières initiatives pourraient être lancées à l'automne

07/08/2023 20