Texte intégral
correspondant au résumé publié dans *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (248) : 235.

Coût de recherche et développement du médicament : l'opacité persiste

La revue Prescrire a publié dans son numéro de novembre 2003 un long article intitulé ''Coût de recherche et développement du médicament : la grande illusion'' (n° 244 p. 782-787), dont le propos principal est de critiquer l'estimation du coût de recherche et de développement d'un nouveau médicament (802 millions de dollars) que nous avons publié dans le Journal of Health Economics de mars 2003.

En fait, plus qu'à critiquer notre travail, l'article s'attache surtout à le discréditer. Aucune estimation alternative, aucune méthode alternative, aucune hypothèse alternative ne sont ainsi avancées ou suggérées. À lire l'article de la revue Prescrire, on a l'impression que notre estimation serait fausse de toute manière, qu'il s'agisse de 800, 600, 400, 200 millions de dollars... Dans tous les cas, il s'agirait, aux yeux de la revue, d'une entreprise de justification de prix "abusifs" pratiqués par l'industrie pharmaceutiques, reposant sur des méthodes discutables et des hypothèses invérifiables. Ce jugement a priori, radical et sans appel, rend difficile toute réponse. Nous nous y essaierons néanmoins en faisant valoir que notre estimation, si elle est imparfaite techniquement - nous sommes les premiers à le reconnaître dans le corps même de l'article - est néanmoins conforme à l'état de l'art en matière d'évaluation des coûts, que les hypothèses sous-jacentes sont crédibles et que la démarche que nous avons adoptée, Henri Grabowski, Ronald Hansen et moi-même, est intellectuellement honnête.

Les méthodes sont conformes à l'état de l'art. *Notre travail a consisté à appliquer les méthodes classiques d'évaluation d'un investissement au cas du développement en interne par une entreprise pharmaceutique d'une nouvelle entité chimique. Cet investissement a deux caractéristiques fondamentales : il est risqué (il existe une forte probabilité que le développement d'une molécule échoue avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM)) et il prend du temps (la recherche, le développement préclinique et clinique s'étalent sur plusieurs années).*

Estimer un coût d'investissement dans de telles conditions nécessite à la fois des données et un modèle de calcul. La revue Prescrire nous fait le reproche que les fameux 802 millions de dollars résultent « d'une estimation plutôt qu'une donnée ». Comment pourrait-il en être autrement ? Seuls les prix sont observables, pas les coûts. Les coûts quels qu'ils soient peuvent se calculer selon des méthodes et des conventions sur lesquelles s'accorde la communauté scientifique.

La notion de "coût d'opportunité" est l'une de celles qui prête le moins à discussion en économie. Mais la revue Prescrire la présente comme s'il ne s'agissait pas d'un « vrai » coût. Seule « la moitié seulement [du coût] est effectivement dépensée *». Chacun devrait cependant aisément comprendre qu'une absence de recettes est l'équivalent d'un coût, de même qu'une dépense évitée est l'équivalent d'une recette. Tel est l'essence du coût d'opportunité. En investissant dans la recherche et développement pharmaceutique, les laboratoires "perdent" le bénéfice d'investissements alternatifs qui pourraient être faits durant le même période ! À travers cette notion, c'est la valeur du temps que nous estimons : un projet de 400 millions de dollars amorti en 12 ans coûte en réalité plus cher qu'un projet de 500 millions de dollars amorti en 6 ! Car au bout de 6 ans, l'argent est à nouveau disponible pour un nouvel investissement productif.*

À ce propos, il convient de souligner que notre travail ne porte que sur les nouvelles entités chimiques développées en interne par les entreprises et approuvées par la Food and Drug Administration. Elle ne porte pas sur tous les nouveaux produits, y compris les nouvelles formulations, les nouveaux dosages, etc. C'est très clairement mentionné dans notre papier et la critique implicite de la revue Prescrire selon laquelle nous étendrions à tous les nouveaux médicaments le coût d'une nouvelle entité chimique n'est pas fondée. Cela étant, pour enregistrer un nouveau dosage ou nouvelle forme pharmaceutique encore a-t-il fallu auparavant développer la forme initiale ! Ça n'a aucun sens de diluer le coût de recherche et développement d'une nouvelle entité chimique dans celui de tous les nouveaux produits qui en sont issus.

De même, la revue Prescrire conteste le traitement de la fiscalité dans notre travail. L'argument le plus curieux est celui selon lequel les dépenses de recherche bénéficieraient d'un « avantage fiscal important » *parce qu'elle sont déductibles de l'impôt sur les bénéfices ! Mais qui soutiendrait raisonnablement que les travailleurs salariés sont subventionnés par l'État parce que leurs rémunérations sont déductibles ? L'imposition des bénéfices (recettes moins charges) n'est pas une subvention publique au secteur privé. Ce serait plutôt l'inverse, une contribution du secteur privé au secteur public ! Nous nous expliquons très longuement (p.173-5) sur le traitement de la fiscalité dans notre papier. Nous y renvoyons le lecteur.*

Nos hypothèses sont crédibles et justifiées. *L'article de la revue Prescrire juge "contestables" la plupart de nos hypothèses de travail. Celles-ci sont pourtant longuement discutées et justifiées dans le corps de notre papier mais la revue Prescrire n'y fait guère allusion. Faute de place nous ne pouvons aborder que les points principaux.*

La revue conteste ainsi notre estimation du taux de réussite et de la durée du développement clinique. Mais sans fournir aucune alternative à cette contestation. Elle se contente d'opposer des estimations de temps de développement issues d'une même base de données - la nôtre ! - sans mentionner que ces estimations se réfèrent en réalité à des périodes différentes !

Un point plus important est l'assertion selon laquelle notre estimation du coût du capital - et donc du coût total de la recherche et développement - dépendrait de la valeur des actions des firmes. C'est tout simplement faux ! Comme cela est longuement expliqué dans notre papier (p.163), nous utilisons la méthode du CAPM (« Capital Asset Pricing Model ») très classique en finance (développée par William Sharpe, prix Nobel d'économie). Selon celle-ci, le coût du capital d'une firme dépend de la relation (la covariance) entre les variations du cours de ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

sa propre action et celles des actions en général. Le cours de son action peut donc changer sans que le coût du capital en soit affecté. Il suffit qu'elle varie comme l'indice boursier. Le coût du capital dépend en effet du risque dit "spécifique", c'est-à-dire du risque qu'on ne peut éliminer par la diversification d'un portefeuille d'actions.

Autre point. Sous prétexte que notre échantillon ne porte que sur les produits « développés en interne », *nous sous-estimerions le poids des financements publics. Ceci est encore inexact. Il faut noter qu'un médicament innovant peut tout à la fois avoir bénéficié d'un effort de recherche du NIH (notamment en matière de recherche fondamentale) et, dans le même temps, avoir été développé en phases I-II-III par une firme privée dans la perspective de l'enregistrement. Les cinq block-busters mentionnés dans l'article comme ayant bénéficié d'un important effort de recherche publique aux États-Unis sont tous dans notre base de données !*

En rapportant notre estimation du coût de la phase III (115 millions de dollars) au coût moyen du patient d'un essai clinique (estimé à 7 000 dollars), la revue Prescrire conclut que cela implique « que plus de 16 000 patients sont inclus dans des essais cliniques de phase III, ce qui est manifestement erroné ». *Pour commencer, il faudrait partir non de 115 millions de dollars (qui ne concernent que les médicaments arrivant sur le marché) mais de 86 millions de dollars qui portent sur tous les médicaments entrant en phase III. Ensuite le coût de 7 000 dollars par patient provient d'une source particulière, le National Cancer Institute, qui conduit des essais pour des raisons autres que le développement des médicaments (**a**). On trouve dans la littérature d'autres estimations. Ainsi la Global Alliance for TB Drug Development, un organisme international indépendant (www.tballiance.org), estime entre 22 et 26 000 dollars le coût d'une phase III pour un nouvel anti-tuberculeux dans les pays développés. Sur la base de ces chiffres, notre estimation est crédible selon les critères même de la revue Prescrire.*

De même, la revue Prescrire nous oppose l'estimation du coût d'un médicament orphelin estimé à 8 millions de dollars. Il est vrai que les médicaments orphelins sont certainement moins chers à développer, avec des essais moins nombreux, plus courts, incluant moins de patients. Mais il faut noter que le chiffre cité ne concerne que certaines dépenses de développement (pas toutes !) à conditions qu'elles aient été effectuées sur le territoire des États-Unis d'Amérique, et qu'elles concernent une indication orpheline (et pas nécessairement un nouveau produit). Clairement le coût d'une nouvelle indication n'est pas identique à celui d'un nouveau médicament aux indications multiples.

Notre travail est intellectuellement honnête. *Prescrire commence son attaque en rappelant que le Tufts Center for the Study of Drug Development (TCSDD) - institution d'affiliation du premier auteur et qui détient la propriété de la base de données que nous avons utilisée - est un* « institut universitaire financé par les firmes ». *Ceci est de notoriété publique et n'a jamais été dissimulé. Rappelons toutefois que notre travail est publié dans le Journal of Health Economics, revue scientifique à comité de lecture indépendante de réputation mondiale. En soumettant notre papier, nous adhérons par là même aux principes de validation des travaux scientifiques. S'il est vrai que les données de base que nous utilisons sont confidentielles, pour des raisons faciles à comprendre, et ne peuvent être publiées, nous sommes prêts, comme tout scientifique, à nous soumettre à toute expertise légitime, notamment celle de la rédaction et des référents du Journal qui accepte notre travail. Notre base de données est unique et confidentielle. Elle n'est pas pour autant* « invérifiable ». *La situation à cet égard n'est guère différente de celle des bases de données cliniques.*

*Enfin comme votre article mentionne le rapport officiel de l'Office of Technology Assessment de 1993 qui "cross-examinait" les résultats de notre étude précédente de 1991 (**b**), nous en reprendrons les conclusions (p.66) : «* the estimates by DiMasi and colleagues of the cash outlays required to bring a new drug to the market and the time profile of those costs provide a reasonably accurate picture of the mean R&D cash outlays for NCEs first tested in humans between 1970 and 1982 *». Notre papier de 2003 reprend fondamentalement les mêmes méthodes pour un échantillon de nouvelles entités chimiques plus tardif (produits testés pour la première fois chez l'homme entre 1983 et 1994). Pourquoi serait-il moins* « accurate » *que le papier de 1991 ?*

Joseph DiMasi
Tufts Center for the Study of Drug Development
Boston – États-Unis d'Amérique

a- Ce point est souligné par le Prof. Richard Frank de la Harvard Medical School dans l'éditorial du Journal of Health Economics qu'il consacre à notre article. On ne peut comparer le coût de la recherche clinique faite au NIH et celle des firmes pharmaceutiques conduites dans la perspective de l'enregistrement.

b- Journal of Health Economics, 1991, Vol. 10, 107-142.

L'article de la *revue Prescrire* avait pour seul objectif de fournir des éléments d'information permettant de remettre en perspective les "802 millions de dollars" de coût de recherche et développement habituellement cités, notamment par les firmes pharmaceutiques et la presse grand public, en France.

Une étude très critiquée aux États-Unis. Ce coût de "802 millions de dollars" a été fortement critiqué aux États-Unis d'Amérique même. Ces critiques ont été émises notamment par plusieurs associations de consommateurs (telles que Public Citizen, Consumer Project for Technology, Families USA), et ont été relayées dans les médias des États-Unis mais aussi dans un rapport sur les firmes pharmaceutiques publié par le General Attorney de l'État du Minnesota (1).

Un résultat médiatisé plus d'un an avant la publication détaillée. Joseph DiMasi estime que beaucoup d'informations "dévoilées" par la *revue Prescrire* sont clairement indiquées dans son article.

Cependant, certaines informations importantes ne sont pas si clairement mises en évidence dans son article. Ainsi le titre général "The price of innovation : new estimates of drug development costs" ne mentionne pas explicitement qu'il s'agit de nouvelles entités chimiques. Le résumé non plus. L'information importante que constitue la définition utilisée dans l'étude apparaît seulement en note de bas de page (note 12 page 157) (2). De même, le nombre moyen de patients inclus dans les essais cliniques (5 303), est donné entre parenthèses, dans la note de bas de page numéro 41 de la page 177.

En second lieu, le résultat spectaculaire de son étude a été médiatisé par le Tufts Center longtemps avant la publication détaillée. Un résumé très succinct de l'étude a fait l'objet d'un communiqué par le Tufts Center le 30 novembre

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

2001, mettant en avant le chiffre impressionnant de *« 802 millions de dollars »* (3). Pourtant, l'étude n'a été soumise pour publication dans le *Journal of Health Economics* qu'en janvier 2002, puis en mai 2002 sous une forme modifiée, puis acceptée seulement en octobre 2002, et n'a été publiée qu'en 2003, soit plus d'un an après que la polémique autour des *« 802 millions de dollars »* ait démarré. On peut noter dans le forum de discussion "ip-health" que Joseph DiMasi refusait dès la fin 2001 de débattre en détail de l'étude, au motif qu'elle n'était pas publiée (4). Pour sa part, la *revue Prescrire* a attendu que l'étude soit publiée, afin d'en faire une analyse détaillée et référencée.

Un souci de clarification. Les *« 802 millions de dollars »* résultent d'une estimation, ou d'un calcul, et ne sont pas une donnée mesurée. Cela peut sembler évident aux spécialistes en économie comme Joseph DiMasi, mais moins aux professionnels de santé, habitués à préférer des données cliniques précises plutôt que des extrapolations ou des estimations, de moindre niveau de preuves. La *revue Prescrire* a simplement attiré leur attention sur certains points de méthode qu'ils n'auraient peut-être pas compris au travers des affirmations des représentants de firmes pharmaceutiques, par exemple, qui s'appuient sur l'étude de Joseph DiMasi.

La notion de "coût d'opportunité du capital" n'a pas été réellement discutée par la *revue Prescrire*. Mais l'attention des non-économistes a été attirée sur le fait que parmi les *« 802 millions de dollars »*, 49 % n'étaient pas décaissés (*« out of pocket »*).

Joseph DiMasi reproche à la *revue Prescrire* d'avoir fait une erreur en expliquant que le coût d'opportunité pour une firme donnée était dérivé de la valeur de ses actions. Le texte de la *revue* n'a rien mentionné de tel, mais précisé que Joseph DiMasi a pris globalement en compte les performances boursières de l'ensemble du secteur pharmaceutique (2).

Plus généralement, la *revue* a visé à mettre en relief les généralisations abusives qui peuvent être faites à partir des résultats de l'étude de Joseph DiMasi.

Avant ou après impôts ? Négliger l'impôt dans le calcul du coût de recherche et développement est tout à fait acceptable dès lors que l'impôt est le même pour tous et pour tous les revenus. Or ce n'est pas le cas. Surtout, puisque l'estimation de *« 802 millions de dollars »* de Joseph DiMasi prend en compte les coûts d'opportunité du capital (calculés par rapport à ce que rapportent les marchés financiers), il est logique de prendre en compte les avantages fiscaux spécifiques ouverts par les dépenses de recherche et développement par rapport aux placements financiers.

De plus, aux États-Unis d'Amérique, les firmes pharmaceutiques sont moins taxées que d'autres secteurs industriels, non seulement grâce aux déductions des dépenses de recherche et développement du revenu imposable, mais par des réductions d'impôts spécifiques.

On peut d'ailleurs noter que cette notion de coût après impôt semble la plus pertinente pour l'Office of Technology Assessment (5).

Une estimation fluctuante, et non une donnée inéluctable. Une autre étude du Tufts Center (réalisée sur une période clairement indiquée, et partiellement différente de la période couverte par l'étude de Joseph DiMasi), a montré que la durée de développement avait fortement baissé entre la période 1993-1995 et 1996-1998. De plus, le Tufts Center a publié une nouvelle étude en novembre 2003 montrant que la procédure accélérée ("fast track") de délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM), mise en place par la Food and Drug Administration depuis 1997, avait réduit de 2 ans à 2 ans et demi la durée de développement des médicaments concernés (pour les médicaments autorisés entre 1998 et 2003) (6). Il s'agit d'une nouvelle information utile pour ceux qui croiraient que les *« 802 millions de dollars »* sont un fait inéluctable, "gravé dans le marbre".

Le texte de la *revue Prescrire* ne cite pas l'estimation réalisée par l'Alliance mondiale contre la tuberculose, et que Joseph DiMasi cite en référence pour le coût des essais cliniques, parce qu'il s'agit là aussi d'une estimation, alors qu'on connaît le coût réel des essais financés par le National Cancer Institute. Cela étant, pour être complet, si l'on prend cette estimation en considération, il est logique de signaler que l'Alliance contre la tuberculose a estimé le coût total de recherche et développement pour un nouveau médicament antituberculeux, échecs compris, entre 115 et 240 millions de dollars, soit nettement moins de 802 millions de dollars (7).

Le coût de recherche et développement pour les médicaments orphelins est un cas particulier, ce qui est d'ailleurs précisé dans le texte de la *revue Prescrire*.

Trop d'opacité. Contrairement à ce que laisse entendre Joseph DiMasi, les données cliniques concernant l'évaluation d'un médicament n'ont rien de confidentiel. Elles appartiennent à la collectivité, aux patients qui ont payé de leur personne en participant aux essais cliniques, autant qu'aux scientifiques et aux professionnels de santé soucieux de soins de qualité. Qu'ont donc à cacher les industriels qui refusent de les diffuser, comme ils refusent de laisser libre accès aux données de coûts de recherche et développement ?

Au total, il apparaît que le coût de recherche et développement est sans doute trop élevé aujourd'hui ; pas tant par rapport aux profits des firmes pharmaceutiques, qui sont encore confortables, que par rapport à la valeur thérapeutique ajoutée par les "nouvelles entités chimiques". C'est l'indicateur pertinent du point de vue des soignants et des patients.

©La revue Prescrire

1- Office of the Minnesota Attorney General "Follow the money – The pharmaceutical industry - the other drug cartel". Site internet http://www.ag.state.mn.us consulté le 12 janvier 2004 (sortie papier disponible : 50 pages).

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

3- "Tufts Center for the Study of Drug Development Pegs Cost of a New Prescription Medicine at $ 802 million" News release 30-11-2001. Site internet http://csdd.tufts.edu consulté le 12 janvier 2004 (sortie papier disponible : 2 pages).

4- DiMasi J "WSJ on $802 : $282 million for clinical trials ?" 4 décembre 2001. Site internet http://www.lists.essential.org consulté le 12 janvier 2004 (sortie papier disponible : 2 pages).

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

6- "FDA's fast track initiative cut total drug development time by three years, according to Tufts CSDD" 13-11 2003. Site internet http://csdd.tufts.edu consulté le 12 janvier 2004 (sortie papier disponible : 2 pages).

7- The global alliance for TB drug development ''Estimating drug development costs''. In : "The economics of TB drug development". Site internet http://www.tballiance.org consulté le 12 janvier 2004 (sortie papier disponible : 35 pages).

Téléchargé sur prescrire.org le 08/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement