Des vaccins aux traitements du cancer… se réapproprier l'innovation thérapeutique

Publié le 7 septembre 2022 par Anthony Gonçalves

Note de la Rédaction *: nous donnons ici avec l'accord de l'éditeur et de l'auteur comme document, un article publié par le journal* ***Progressistes*** *dans ses numéros 34 et 35 d'octobre 2021 et mars 2022. Il porte un regard très intéressant sur la nécessité de créer un pôle public du médicament.*

Document N°1

L'évolution actuelle de la recherche sur le cancer permettrait de réduire les coûts des traitements, or c'est le chemin inverse que suit l'industrie pharmaceutique capitaliste. Comme dans le cas de l'accès aux vaccins développés contre la covid-19, cela pose de

graves questions d'accès aux soins pour l'ensemble des populations.

L'accès à l'innovation : une mise en perspective dans le contexte de la crise sanitaire

Face à une pandémie historique, la capacité de l'humanité à réagir avec la mise au point rapide de vaccins sûrs et efficaces – au minimum sur leur capacité à protéger des formes sévères et/ou des décès – est apparue comme une exceptionnelle illustration du génie humain. Basés, pour la plupart de ceux qui ont été développés en Amérique du Nord ou en Europe occidentale, sur des technologies très innovantes (ARN messager ou à vecteur adénoviral), ces vaccins ont sauvé de nombreuses vies, et leur disponibilité reste une condition nécessaire pour une sortie de crise durable. Pourtant, rapidement après leur émergence, et malgré le fait qu'ils sont issus de la recherche fondamentale publique, leur accès s'est heurté aux limites du modèle libéral dominant en matière pharmaceutique. En effet, l'incapacité structurelle des entreprises capitalistes du médicament à réaliser les partages de technologies et les coopérations nécessaires – avec les capacités de production insuffisantes qui en résultent – expliquent les difficultés initiales d'approvisionnement. De même, la cupidité de ces compagnies et la docilité des dirigeants de certains États, notamment de l'Union européenne, avec leurs refus conjoints de lever les brevets, ont conduit à de profondes inégalités d'accès aux vaccins : à peine 11 % des Africains sont aujourd'hui vaccinés, contre 60 à 70 % de la population des pays les plus riches.

Même au sein de ces derniers pays, outre le fait que l'absence de couverture vaccinale universelle fait le lit des poussées pandémiques futures, les prix des vaccins à ARN imposés aux États – totalement déconnectés des coûts de R&D et de production, et que Pfizer et Moderna n'ont pas hésité à augmenter en pleine vague pandémique – comme les profits scandaleux réalisés (près de 34 milliards de dollars en 2021, soit 1 000 dollars par seconde, ou 93,5 millions de dollars par jour, selon l'association People's Vaccine Alliance et Oxfam[1] mettent sous tension les systèmes de protection sociale. En outre, qui peut douter qu'une partie des oppositions à la vaccination qui se sont manifestées dans les populations a été favorisée par la méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique, dont la soif de profits comme les antécédents lourds en matière de scandales sanitaires à motivation financière sont largement reconnus?

Pourtant, malgré le discours dominant sur la capacité d'innovation du secteur privé qui

justifierait le maintien des brevets et les profits faramineux sur la pandémie, il faut rappeler que le National Institute of Health (NIH), agence publique de recherche médicale aux États-Unis, a investi plus de 17 milliards en vingt ans sur les technologies vaccinales qui ont contribué de façon décisive à la réponse rapide à la pandémie[2], incluant des travaux sur la protéine spike, cible de la plupart des vaccins commercialisés[3]. De plus, Moderna comme BioNtech (associé secondairement à Pfizer) ont reçu plusieurs centaines de millions de dollars ou d'euros de soutien public pour la mise au point des vaccins, auxquels il faut ajouter les précommandes fermes réalisées par les États avant même le résultat des essais cliniques, sécurisant les risques comme jamais dans l'histoire du développement pharmaceutique. On ajoutera que le vaccin AstraZeneca a, lui, été développé en partenariat avec l'université d'Oxford, l'ensemble des éléments scientifiques venant de cette dernière. C'est donc bien la recherche publique et le soutien financier public qui ont joué un rôle décisif dans la réponse vaccinale initiale.

Médecine de précision et immunothérapies en cancérologie

Dans le domaine des médicaments du cancer, des phénomènes similaires sont déjà à l'œuvre depuis de nombreuses années, alors que les progrès thérapeutiques sont très importants. Ainsi, une médecine de précision s'est développée en oncologie, adossée aux progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes qui fondent le développement des tumeurs, et notamment l'identification de différents oncogènes, des gènes dont la mutation favorise l'émergence des cancers[4]. Cette connaissance a permis la mise au point de thérapeutiques ciblant les produits de ces oncogènes, le plus souvent des enzymes impliquées dans la signalisation intracellulaire des cellules cancéreuses. Ces approches ont été renforcées par l'amélioration des techniques de biologie moléculaire permettant le séquençage du génome des tumeurs, allant de pair avec l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Actuellement, les outils de séquençage des tumeurs équipent la plupart des laboratoires des grands centres hospitaliers, et de nombreuses décisions thérapeutiques de routine sont prises grâce à ce diagnostic moléculaire. Ainsi, la médecine de précision redéfinit les maladies cancéreuses selon le portrait moléculaire des tumeurs, aboutissant à subdiviser les cancers connus en plusieurs sous-types distincts, cela selon les altérations génétiques qu'ils contiennent les rendant candidats à des thérapeutiques ciblées spécifiques.

Une autre approche thérapeutique récente est l'immunothérapie. L'une des propriétés majeures des cellules cancéreuses est d'échapper à la surveillance du système immunitaire. Les acteurs clés de cet échappement ont été identifiés récemment : il s'agit de protéines membranaires exprimées par les tissus cancéreux et par les cellules de l'immunité, et dont l'interaction régule la capacité de ces dernières à éliminer les cellules cancéreuses. Cette connaissance a permis la mise au point d'anticorps capables de restaurer une réponse immunitaire efficace contre les tumeurs[5]. Ces anticorps thérapeutiques ont d'ores et déjà transformé le pronostic de certains cancers parmi les plus fréquents.

Oncologie et thérapies novatrices : prix et accès aux soins

Cependant, comme pour les vaccins anti-covid, le modèle capitaliste qui gouverne le secteur pharmaceutique est à l'origine de menaces majeures sur l'accès à ces progrès potentiels. Ainsi, les dépenses globales affectées aux traitements anticancéreux ont considérablement augmenté ces dernières années : de 96 milliards de dollars en 2013, elles sont passées à 164 milliards en 2020, et on estime qu'elles devraient atteindre 269 milliards de dollars en 2025[6] ! L'une des causes essentielles de cette inflation majeure est le prix des médicaments, dont l'augmentation a été effrénée sur la dernière période : une étude réalisée au Royaume-Uni a montré que le coût moyen des traitements anticancéreux était passé de 20,6 % du PIB par habitant entre 1990 et 1995 à 141,7 % entre 2010 et 2014[7]. De façon similaire, aux États-Unis le coût mensuel médian de ces traitements est passé de moins de 200 dollars à près de 10 000 dollars sur la période allant de 1975 à 2014[8]. En France, nous avons récemment examiné le prix des nouveaux médicaments anticancéreux enregistrés par l'Agence européenne du médicament (EMA) et observé une augmentation d'environ 50 % sur une période qui va de 2004 à 2017[9], et il est maintenant fréquent de trouver des nouveaux médicaments anticancéreux à un prix dépassant 80 000 € par an. Une approche révolutionnaire de thérapie cellulaire utilisée dans certains cancers hématologiques (CAR-T cells) coûte même plus de 300 000 € par patient !

L'industrie nous explique que ces prix sont justifiés et liés aux importants investissements en R&D. Pourtant, les coûts réels en R&D dans l'industrie du médicament restent mal connus : les industriels rapportent souvent le chiffre de

2 milliards de dollars pour le développement d'une nouvelle molécule jusqu'au stade de médicament, en omettant de préciser que ces coûts incluent aussi le développement de médicaments avortés avant la commercialisation, ainsi que certains profits potentiels si l'argent avait été investi dans un secteur plus rentable[10] ! De plus, certaines études suggèrent que la proportion réelle du chiffre d'affaires consacré à la R&D atteint à peine 15 %, alors que le marketing consomme jusqu'à 30 % de ce chiffre[11] ! En outre, la profitabilité de l'industrie pharmaceutique est légendaire, et les dividendes versés aux actionnaires dépassent ceux obtenus dans des secteurs pourtant très gourmands : luxe, numérique, aérospatial, finances…[12]. Une étude états-unienne récente a ainsi conclu que le coût pour développer un anticancéreux était en moyenne de 648 millions de dollars, alors que le revenu qui en était tiré sur les quatre années suivant sa mise sur le marché était de 1,65 milliard de dollars[13].

En fait, les évolutions rappelées plus haut dans la connaissance des cancers devraient plutôt conduire à réduire les coûts. Ainsi, les nouveaux médicaments sont à l'heure actuelle construits de façon rationnelle grâce à la connaissance a priori des circuits moléculaires en cause dans la maladie et à l'identification de la cible à inhiber. Il est moins souvent nécessaire de passer par les étapes longues, laborieuses et incertaines de tests de screening aléatoire à la recherche de molécules efficaces. Et lorsque c'est le cas, les techniques automatisées de tests in vitro ou in vivo accélèrent considérablement le processus. Tout cela conduit à un raccourcissement très net des délais entre l'identification d'un candidat médicament et sa mise sur le marché, et donc in fine de la période pendant laquelle le profit est maximal pour l'industriel. Enfin, une grande partie des cibles thérapeutiques d'intérêt sont issues de travaux scientifiques réalisés dans les établissements de recherche publics (CNRS, INSERM, Université), dont les financements restent désespérément faibles, tandis que les étapes initiales du développement préclinique et clinique sont laissées à la charge de petites entreprises, également issues du monde académique, les célèbres start-up. Celles-ci dépendent pour leur financement de capital-risqueurs avides de profits, ce qui contribue aussi à l'« explosion » des prix. La participation de l'État au développement industriel se manifeste aussi par le fameux crédit d'impôt recherche, qui a atteint pour Sanofi, par exemple, 1 milliard d'euros en dix ans, alors qu'en 2019 cette entreprise a distribué 3,5 milliards aux actionnaires et supprimé près de 3 000 emplois sur la même période.

Ces prix exorbitants non seulement sont injustifiés, mais en plus font peser une lourde menace sur l'accès même aux innovations thérapeutiques, et donc sur leur efficacité réelle en matière de santé publique. Ainsi, aux États-Unis ce sont plusieurs millions de personnes sans assurance médicale universelle qui n'ont pas accès aux bénéfices potentiels des nouveaux médicaments. Et même chez les personnes qui ont une

assurance, le reste à charge peut atteindre des proportions astronomiques. On observe alors des situations d'endettement majeur et des faillites civiles directement liées aux traitements. Cela a conduit les cancérologues états-uniens à décrire un nouvel effet secondaire des traitements : la toxicité financière. Celle-ci correspond à la charge financière objective des traitements et à la détresse subjective qui s'y associe. Il a été ainsi mis en évidence un lien entre toxicité financière et altération de la qualité de vie et des résultats médicaux[14]. Si, grâce à l'existence d'un système socialisé d'assurance maladie, ce type d'« effets secondaires » n'est pas encore un sujet dans les pays européens, comme la France, le déchaînement du prix des médicaments est de nature à induire des retards, des limitations ou même des défauts de remboursement de vraies innovations médicales, à l'origine d'augmentation substantielle en survie et en qualité de vie[15]. De plus, ces prix contribuent à mettre sous tension les systèmes de sécurité sociale, déjà fortement menacés.

Vers le pôle public du médicament

Face au modèle hégémonique de l'industrie pharmaceutique, il est urgent de construire un pôle public du médicament. Ce nouvel acteur public prendrait en charge les différentes étapes du développement pharmaceutique : preuve de concept par les laboratoires de recherche publics, production de masse répondant aux besoins médicaux et distribution. Une collaboration étroite avec les établissements de recherche et les entreprises qui en sont issues sera nécessaire, dans un nouveau modèle s'éloignant de celui inflationniste et inefficient des start-up. Les capacités de production pourraient inclure l'agence générale des équipements et des produits de santé de l'AP-HP, la pharmacie centrale des armées ou encore l'Établissement français du sang et le Laboratoire du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Des entreprises privées (Sanofi, par exemple), pourraient être nationalisées ou réquisitionnées, selon le degré d'urgence. Un Conseil national du médicament, incluant des représentants des partenaires sociaux, des professionnels de santé, des usagers, de l'Assurance maladie, des élus, serait en charge d'élaborer et piloter la stratégie du pôle. En parallèle, la transparence sur les fonds publics octroyés à l'industrie pharmaceutique doit être obtenue lors des discussions sur les prix des médicaments menés par le Comité économique des produits de santé (CEPS), ainsi que sur les coûts réels de recherche et développement comme sur les profits versés aux actionnaires. Mis en place dès que possible au niveau national, un pôle public européen pourrait être

construit dans le cadre de coopérations avec les États qui le souhaitent, permettant de mobiliser les financements nécessaires et de mutualiser les coûts et les procédures de recherche et développement.

Notes de bas de page :

[1] https://www.oxfam.org/en/press-releases/pfizer-biontech-and-moderna-making-1000-profit-every-second-while-worlds-poorest

[2] Anthony E. Kiszewski, Ekaterina Galika Cleary, Matthew J. Jackson et Fred D. Ledley, « NIH funding for vaccine readiness before the COVID-19 pandemic», Vaccine, National Library of Medecine, avr. 2021.

[3] Mario Gaviria et Burcu Kilic, « A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents», Nature Biotechnologie, mai 2021.

[4] The Lancet, « 20 years of precision medicine in oncology», mai 2021.

[5] Alex D. Waldman, Jill M. Fritz, Michael J. Lenardo, « A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice », Nature Reviews Immunology, nov. 2020.

[6] https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2021

[7] P. Savage et S. Mahmoud, « Development and economic trends in cancer therapeutic drugs: a 5-year update 2010-2014 », British Journal of Cancer (112: 1037–41), 2015.

[8] Leonard B. Saltz, « Perspectives on cost and value in cancer care », JAMA Oncol (2: 19–21), janv. 2016.

[9] Marc A. Rodwin et al., « The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France2004-2017 », European Journal of Cancer (45:11-18), mars 2021.

[10] Vinay Prasad et Sham Mailankody, « Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval », JAMA Internal Medicine, nov. 2017. Donald W. Light et Joel R. Lexchin, « Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? », BMJ (345: e4348), août 2012.

[11] Marc-André Gagnon et Joel R.Lexchin, « The cost of pushing pills: a new estimate

of pharmaceutical promotion expenditures in the United States », PLOS Med., janv. 2008.

[12] Vinay Prasad, Kevin De Jesús et Sham Mailankody, « The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions », Nature Reviews Clinical Oncology, mars 2017.

[13] Vinay Prasad et Sham Mailankody, op. cit.

[14] Scott D. Ramsey, Aasthaa Bansal, Catherine R. Fedorenko, David K. Blough, Karen A. Overstreet, Veena Shankaran et Polly Newcomb, «Financial insolvency as a risk factor for early mortality among patients with cancer », J. Clin. Oncol., mars 2016.

[15] Felipe Ades, Christelle Senterre, Dimitrios Zardavas, Evandro de Azambuja, Razvan Popescu, Florence Parent et Martine Piccart, « An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: the trastuzumab case », European Journal of Cancer, déc. 2014.