Premières applications de la pharmacogénomique en oncologie

Stratégies industrielles et enjeux de régulation publique

Valérie Seror, Karim Elasri et Éric Avenel

Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/rei/3773>

DOI : 10.4000/rei.3773

ISSN : 1773-0198

Éditeur

De Boeck Supérieur

Édition imprimée

Date de publication : 15 décembre 2007

Pagination : 235-252

ISSN : 0154-3229

Référence électronique

Valérie Seror, Karim Elasri et Éric Avenel, « Premières applications de la pharmacogénomique en oncologie », *Revue d'économie industrielle* [En ligne], 120 | 4e trimestre 2007, mis en ligne le 22 décembre 2009, consulté le 02 juin 2022. URL : <http://journals.openedition.org/rei/3773> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/rei.3773>

Ce document a été généré automatiquement le 2 juin 2022.

© Revue d'économie industrielle

Premières applications de la pharmacogénomique en oncologie

Stratégies industrielles et enjeux de régulation publique

Valérie Seror, Karim Elasri et Éric Avenel

NOTE DE L'AUTEUR

Nous tenons à remercier vivement le Dr. François Eisinger de l'Institut Paoli Calmettes pour son aide très précieuse concernant la compréhension des aspects médicaux de notre analyse. Nous tenons également à remercier Christelle Gastaldi pour son aide inestimable concernant la compréhension qu'elle nous a permis d'avoir des législations française et européenne relatives à la commercialisation des médicaments.

Introduction

- ¹ La dynamique actuelle de recherche et de développement des biotechnologies dans le domaine de la santé est en phase de production de techniques permettant la détermination de caractéristiques génétiques, constitutionnelles (propres à l'individu) ou somatiques (liées au développement de la maladie), qui permettent d'estimer la réponse d'un patient à un traitement médical donné. Eu égard à ces nouvelles possibilités ouvertes par la génétique, le terme « pharmacogénomique » est né (Pirazzoli et Recchia, 2004, Hedgecoe, 2003), qui renvoie, selon une définition proposée en 2002 par l'Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux, à l'étude de la variabilité de l'expression de différents gènes en rapport avec la réponse aux médicaments, que cette expression soit évaluée au niveau de la cellule, du tissu, de l'individu ou de la population (CPMP, 2002). L'objectif de la pharmacogénomique est alors d'identifier des profils d'expression génomique intervenant dans la réponse thérapeutique, que ce soit dans l'expression de l'efficacité ou de la toxicité médicamenteuse ¹.

- 2 Alors que Hedgecoe (2003) note que le terme de « pharmacogénomique » a fait son apparition en 1997, l'analyse sociologique qu'il propose sur les interactions entre terminologie et construction de champs disciplinaires suggère que le terme « pharmacogénomique » représente davantage que des avancées techniques dans le développement ou la prescription de médicaments : c'est la promesse d'une nouvelle médecine, issue du décodage du génome humain, que sous-tend le terme « pharmacogénomique », la promesse d'une médecine « personnalisée », qualificatif que l'on retrouve souvent dans les articles sur les enjeux de la pharmacogénomique (Hedgecoe, 2004).
- 3 Plus prosaïquement, nous retiendrons le terme « pharmacogénomique » en nous référant aux questions soulevées par la possibilité d'affiner la prescription de médicaments par le recours à des tests génomiques (Phillips *et al.*, 2004). La spécificité des questions ne tient pas aux tests eux-mêmes, dans la mesure où il n'y a pas de différence de nature entre les tests visant à diagnostiquer des maladies à composante génétique, les tests permettant d'identifier la susceptibilité qu'a l'individu de développer dans un futur plus ou moins lointain une maladie d'origine génétique ou bien encore les tests visant à identifier, à partir de caractéristiques génétiques individuelles, les patients susceptibles de répondre favorablement à un traitement donné (Phillips *et al.*, 2004 ; Burke, 2002 ; Holtzman et Watson, 1999). C'est en effet la finalité des tests de pharmacogénomique, à savoir le fait qu'ils ciblent un médicament particulier, qui soulève des questions spécifiques, que l'analyse se place du point de vue des industriels (entreprises de biotechnologie et laboratoires pharmaceutiques) ou des pouvoirs publics (Eisinger et Moatti, 2007 ; Phillips *et al.*, 2004).
- 4 Dans ce contexte, le présent article propose d'analyser les stratégies industrielles et, partant, d'identifier et de discuter les enjeux de régulation à partir d'une étude de cas approfondie dans le domaine de l'oncologie où l'importance des toxicités des chimiothérapies rend particulièrement pertinent le développement de tests de réponse des patients aux traitements susceptibles de leur être prescrits. Plus précisément, l'analyse est centrée sur un test de pharmacogénomique visant à estimer la réponse à la chimiothérapie de patientes atteintes de cancer du sein non métastatique mais avec envahissement ganglionnaire. Les développements proposés dans l'article sont structurés de la façon suivante : après avoir brièvement exposé les principales caractéristiques de la prise en charge des cancers et les acteurs impliqués, après avoir présenté les caractéristiques du test de pharmacogénomique, nous proposons une revue de littérature sur les stratégies industrielles susceptibles d'être déployées dans le contexte de biens complémentaires avant de discuter ces stratégies dans le cadre de notre étude de cas. Sur cette base, nous ouvrirons la réflexion sur les enjeux de régulation publique soulevés par la pharmacogénomique.

Cancer du sein, médicaments impliqués dans les traitements et test de pharmacogénomique

- 5 Le cancer du sein, dont la fréquence est estimée à hauteur de 42 000 nouveaux cas en France chaque année (Remontet *et al.*, 2003), fait l'objet d'une prise en charge médicale caractérisée par une amélioration au cours du temps de l'espérance de vie des femmes concernées, du fait de la conjonction de plusieurs facteurs dont une plus grande précocité du diagnostic et une efficacité accrue des traitements (Berry *et al.*, 2005) ;

actuellement, les traitements par chimiothérapie sont principalement constitués de médicaments qui appartiennent à deux classes thérapeutiques, celle des anthracyclines et celle des taxanes.

- 6 On observe cependant que les innovations thérapeutiques successives induisent des gains en espérance de vie de plus en plus faibles, alors même que les coûts pour y parvenir sont en augmentation (rendements décroissants) : pour les femmes présentant un cancer du sein non métastatique mais avec envahissement ganglionnaire, une étude récente, menée auprès de 1 999 femmes suivies pendant cinq ans (Roche *et al.*, 2006), montre qu'une chimiothérapie comprenant des taxanes et des anthracyclines permet à 78 % des patientes de ne pas connaître de rechute de leur maladie à un horizon de cinq ans, alors que ce pourcentage est de 73 % lorsque la chimiothérapie n'inclut pas de taxanes ; sur la dimension des coûts de prise en charge, l'introduction de taxanes se traduit cependant par une augmentation importante des coûts de chimiothérapie, de l'ordre de 110 % selon l'étude canadienne de Trudeau *et al.* (2005).
- 7 Alors que plusieurs médicaments de la classe des anthracyclines et des taxanes sont disponibles, ceux qui sont actuellement intégrés aux chimiothérapies sont généralement la Farmorubicine® et le Taxotère®, respectivement commercialisés par Pfizer et Sanofi-Aventis ². Il convient en effet de noter qu'une caractéristique importante de la prise en charge médicale des cancers concerne la standardisation des pratiques professionnelles, encouragée par des publications de recommandations pour la pratique clinique, qu'elles soient françaises comme celles publiées par la Haute Autorité de santé et/ou la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (³), ou étrangères comme celles du National institute of health américain ou issues de groupes internationaux d'experts (International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer par exemple).
- 8 Concernant les parts de marché et les volumes d'activités des entreprises pharmaceutiques, l'information accessible ⁴ est très parcellaire et ne permet pas d'analyse approfondie. On peut cependant noter que le syndicat des entreprises pharmaceutiques (le Leem, qui regroupe la quasi-totalité des entreprises impliquées dans l'activité du médicament en France) fait état d'un chiffre d'affaires total du médicament en France d'environ 23,8 milliards d'euros hors taxes en 2005, dont 4,4 milliards d'euros réalisés à l'hôpital. Dans le cadre de l'application de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2004 (loi 2003-1199 du 18 décembre 2003) qui a réformé les modes de financement hospitalier en introduisant une tarification à l'activité s'appuyant sur une nomenclature définissant des groupes homogènes de soins (<http://www.atih.sante.fr>), les médicaments dits onéreux, qui pour bon nombre d'entre eux concernent la prise en charge des cancers, font l'objet d'une comptabilisation séparée. C'est ainsi que pour la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, qui centralise les achats des pharmacies hospitalières des centres, les achats de Farmorubicine® représentaient 5 % des dépenses totales en médicaments dits onéreux en 2005 (71 médicaments relevaient de cette catégorie) alors que le Taxotère® contribuait pour 20 % des dépenses. Pour ce qui est des prix unitaires, ils sont négociés entre les établissements de santé (ou les groupements d'établissements) et les entreprises pharmaceutiques, mais depuis l'accord cadre intervenu en 2004 (texte accessible par Internet : <http://www.sante.gouv.fr/ceps/accordhopital.htm>) entre le comité économique des produits de santé du ministère de la Santé et le syndicat des

entreprises pharmaceutiques (le Leem), les prix « catalogue » des médicaments sont désormais publiés ; c'est ainsi que le prix de la Farmorubicine® est de 376,50 € HT (flacon de 200 mg) et que celui du Taxotère® est de 700,00 € HT (flacon de 80 mg).

- 9 C'est dans ce contexte de prise en charge médicale du cancer du sein que s'inscrit le test de pharmacogénomique développé par l'entreprise de biotechnologie Ipsogen. Ce test s'adresse aux patientes ayant un cancer du sein non métastatique mais avec envahissement ganglionnaire, ce qui représente environ 30 % des cas de cancer du sein (Sant *et al.*, 2001 ; Aptel *et al.*, 2000). Pour ces femmes, les recommandations actuelles de prise en charge médicale préconisent une chimiothérapie constituée de six cures ⁵ (une cure toutes les trois semaines) à base de Farmorubicine® et de Taxotère® (les deux médicaments étant administrés dans des proportions identiques), alors qu'auparavant la chimiothérapie recommandée était constituée de six cures à base de Farmorubicine®. Le dosage des médicaments est notamment dépendant du poids et de la taille de la personne, mais on peut estimer qu'en moyenne, en s'appuyant sur les prix « catalogue », le coût en médicaments d'une chimiothérapie administrée selon les recommandations actuelles est d'environ 5 100 €, alors qu'il était de 1 800 € environ sur la base des anciennes recommandations de prise en charge.
- 10 Le test de pharmacogénomique a été développé avec pour objectif médical d'identifier, à partir d'analyses génomiques de tumeurs par puce à ADN ⁽⁶⁾, les femmes pour lesquelles une chimiothérapie sans taxanes pourrait être envisagée, évitant de ce fait à ces patientes d'être exposées aux toxicités des taxanes ⁷. La mise au point du test a été effectuée à partir d'analyses sur des tumeurs de patientes pour lesquelles les données d'évolution clinique de leur maladie étaient disponibles ; ces patientes avaient été traitées par chimiothérapie à base de Farmorubicine® (anciennes recommandations de prise en charge) ou par chimiothérapie intégrant la Farmorubicine® et le Taxotère® (recommandations actuelles). Sur la base de ces données, issues des analyses génomiques et relatives à l'évolution clinique des patientes, le recours à l'analyse statistique permet de calculer pour chaque patiente leur probabilité de connaître une rechute métastatique de leur cancer (Bertucci *et al.*, 2006, 2002, 2000). L'analyse des données a alors montré que l'hypothèse à la base du développement du test de pharmacogénomique était valide, à savoir que le faible impact, sur le taux de rechute des patientes, de l'adjonction de taxanes à la chimiothérapie peut être dû au fait que, pour un certain nombre d'entre elles, cette adjonction n'était pas justifiée. Le test de pharmacogénomique est en effet susceptible de discriminer les femmes atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire en deux groupes : 75 % de patientes de « bon pronostic » (80 % d'entre elles n'ayant pas de rechute métastatique à cinq ans) pour lesquelles une chimiothérapie sans taxanes pourrait être envisagée et 25 % de patientes de « mauvais pronostic » (48 % d'entre elles n'ayant pas de rechute métastatique à cinq ans) pour lesquelles une chimiothérapie sans taxanes ne peut être préconisée. Ces résultats montrent que l'utilisation du test de pharmacogénomique s'inscrirait dans le cadre d'une démarche de « désescalade thérapeutique », une majorité de patientes étant susceptible de bénéficier d'une chimiothérapie aux effets secondaires moins lourds mais avec une efficacité comparable à celle incluant le Taxotère®.
- 11 Concernant le développement de ce test de pharmacogénomique, plusieurs points doivent être soulignés. D'une part, le développement s'est dans un premier temps effectué en collaboration avec un centre de lutte contre le cancer (l'Institut Paoli

Calmettes de Marseille), ce qui a permis à l'entreprise de biotechnologie de disposer des données indispensables au développement du test (extraits de tumeurs pour les analyses génomiques et données cliniques des patientes) ; dans un second temps, cette collaboration a été étendue à d'autres centres de soins (Bertucci *et al.*, 2002) et une étude multicentrique de validation prospective du test a été initiée il y a quelques mois⁸. D'autre part, il est important de souligner que le développement du test s'est effectué sans qu'il y ait eu d'implication des entreprises pharmaceutiques potentiellement concernées par le test (Pfizer et/ou Sanofi-Aventis), puisque c'est à travers l'évolution clinique des patientes que l'effet des chimiothérapies sur l'état de santé des patientes a été apprécié. Un autre point à noter concerne les brevets des médicaments actuellement utilisés dans les chimiothérapies : la Farmorubicine® ne sera plus protégée par brevet en décembre 2007 et des autorisations de mise sur le marché de médicaments génériques⁹ ont déjà été délivrées à plusieurs entreprises pharmaceutiques (Dakota Pharm, IBD3 Pharma Consulting, Marsing & Co Ltd, Faulding Pharmaceutical, Medipha Sante et Ratiopharm). Quant au Taxotère®, ce médicament bénéficie d'une protection par brevet jusqu'en 2010¹⁰.

- 12 Alors que les résultats publiés dans le cadre du développement du test de pharmacogénomique peuvent permettre d'envisager la possibilité de sa diffusion, les questions de stratégies industrielles susceptibles d'être adoptées pour la diffusion s'inscrivent dans un contexte particulier : le développement du test ayant été effectué en collaboration avec des centres de soins, s'agit-il de promouvoir l'association test-anthracyclines par le biais des cliniciens dans un contexte de standardisation des pratiques professionnelles par la publication régulière de recommandations pour la pratique clinique ? Ou bien est-ce que la diffusion du test peut passer par des stratégies impliquant les entreprises pharmaceutiques concernées par celui-ci ? Pour tenter d'éclairer ces questions, nous proposons une revue de la littérature en économie industrielle sur les biens complémentaires et les stratégies susceptibles d'être déployées par les firmes avant de discuter ces questions dans le cadre de notre étude de cas.

Biens complémentaires et stratégies des firmes

- 13 En préambule, il convient tout d'abord de rappeler que la notion de complémentarité entre des biens s'apprécie eu égard à l'utilité générée par leur consommation. C'est ainsi que Gabszewicz *et al.* (2001) définissent les biens complémentaires par le fait que leur consommation jointe génère une utilité plus grande que celle qui résulterait de la consommation de ces biens isolément les uns des autres ; la complémentarité entre les biens étant plus ou moins forte, son importance peut s'apprécier par le surplus d'utilité généré par les deux biens consommés simultanément plutôt qu'isolément (Yue *et al.*, 2006 ; Gabszewicz *et al.*, 2001). À l'extrême en terme d'importance de degré de complémentarité, il y a les biens dont la consommation génère de l'utilité à seule condition de consommer le bien complémentaire, appelé bien essentiel (Chen et Nalebuff, 2006 ; Carlton et Waldman, 2002). Dans le cadre de notre étude, on peut noter qu'au niveau du traitement des cancers du sein par chimiothérapie, les anthracyclines et les taxanes sont des biens complémentaires dans la mesure où la préconisation médicale actuelle d'inclure un médicament de chacune de ces deux classes thérapeutiques dans la chimiothérapie résulte du fait que l'utilité générée par leur

consommation conjointe excède celle de leur consommation séparée. Mais l'introduction du test de pharmacogénomique remet en cause cette complémentarité puisque son résultat peut conduire à préconiser une chimiothérapie sans taxanes ; dans ce cas, la complémentarité se noue entre le test (dont la consommation ne procure pas d'utilité en tant que telle) et les anthracyclines (biens essentiels) dont la consommation procure une utilité accrue en cas d'association avec le test. Pour les patientes identifiées par le test comme étant de « bon pronostic », une chimiothérapie à base d'anthracyclines peut être envisagée (évitant les effets secondaires liés aux taxanes), tandis que pour les autres patientes, le traitement habituel associant anthracyclines et taxanes reste préféré. On observe donc qu'*ex ante*, la présence du test augmente l'utilité attendue du traitement par anthracyclines.

- 14 Par ailleurs, Gabzewicz *et al.* (2001) montrent que ce sont les utilités associées à la consommation des biens séparément et de façon conjointe qui déterminent tant l'intensité de la complémentarité entre les biens que le positionnement stratégique des firmes l'une par rapport à l'autre : en prenant l'exemple de deux biens complémentaires pouvant être consommés indépendamment l'un de l'autre, une situation selon laquelle l'une des firmes vendrait son bien de façon isolée dans des proportions plus importantes que l'autre firme aurait pour conséquence que la première tendrait à bénéficier d'une situation qualifiée de « régime monopolistique » à l'égard de la seconde, se traduisant par une détermination du prix du bien (dit « primaire ») qui tendrait à ne pas tenir compte du prix du bien complémentaire.
- 15 La firme productrice du bien primaire peut choisir d'ignorer le bien complémentaire (notamment si elle est en situation de monopole sur son marché) ou au contraire prendre en considération l'opportunité liée au surplus d'utilité susceptible d'être généré par la consommation conjointe des deux biens. Le bien complémentaire peut en effet procurer à la firme productrice du bien primaire un avantage compétitif en ce qu'il permet d'opérer une différenciation du bien primaire, qu'elle soit horizontale (Gabszewick, 1994, d'Aspremont *et al.*, 1979 ; Salop, 1979 ; Chamberlin, 1933) ou verticale si le bien complémentaire a un impact sur la qualité du bien primaire (Shaked et Sutton, 1983 ; Musa et Rosen, 1978). À cet égard, il est intéressant de noter que la diffusion du test de pharmacogénomique induirait une différenciation horizontale des traitements par chimiothérapie, dans la mesure où l'on passerait d'une situation de prise en charge médicale où une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes est systématiquement préconisée, à une situation où, selon le résultat du test, une chimiothérapie sans taxanes serait préférée pour certaines patientes alors qu'une chimiothérapie avec taxanes serait préférée pour d'autres. Cependant, lorsqu'on s'intéresse aux médicaments qui composent la chimiothérapie, on observe que c'est une différenciation verticale du médicament que peut permettre le test de pharmacogénomique dans la mesure où, dans la classe thérapeutique des anthracyclines où coexistent notamment la Farmorubicine® de Pfizer et ses génériques produits par d'autres firmes, l'association du test avec un de ces médicaments à l'exclusion des autres est susceptible de donner à l'entreprise pharmaceutique qui le produit un avantage compétitif.
- 16 Dans notre contexte d'analyse où le bien complémentaire (le test de pharmacogénomique) procure peu ou pas d'utilité lorsqu'il est consommé indépendamment du bien primaire, la firme qui le produit est de fait soumise à la stratégie adoptée par la firme propriétaire du bien primaire, compte tenu du fait

qu'elle est dépendante de la demande qui s'exerce sur le bien primaire. Cette situation de dépendance peut conduire à une plus ou moins grande captation, par la firme productrice du bien primaire, du surplus généré par le bien complémentaire en imposant à la firme qui le produit un prix qui tend vers son coût marginal de production¹¹ ; cette stratégie peut cependant être contrebalancée par le fait que la complémentarité des biens peut permettre à la firme productrice du bien primaire d'instaurer/renforcer son monopole (Carlton et Waldman ; 2002). Par ailleurs, doivent être évoquées les stratégies de captation du surplus généré par le bien complémentaire qui consistent à imposer à la firme qui le produit des contraintes techniques visant, par exemple, à affaiblir la capacité du bien à être complémentaire d'un autre bien primaire, ou encore à simplement acheter l'entreprise qui le produit (Chen et Nalebuff, 2006).

- 17 D'autres stratégies peuvent également être privilégiées, qui s'inscrivent dans un cadre coopératif (Yue *et al.*, 2006). Alors qu'une stratégie de coopération caractérisée par un partage d'informations, notamment sur les prévisions de vente des firmes, peut présenter des inconvénients en cas d'utilisation stratégique de cette information à des fins de captation de surplus de la firme du bien complémentaire par la firme produisant le bien primaire, l'adoption d'une stratégie d'alliance passe par un objectif de maximisation de la somme des fonctions de profit des deux firmes. Cette stratégie est supérieure en terme de surplus global généré et sa pérennité repose sur un partage du surplus fondé sur des prix établis en information parfaite (Yue *et al.*, 2006). Plus largement, l'alliance stratégique doit être comprise comme un accord de long terme, qui porte sur le partage des ressources, connaissances et compétences, dans l'objectif de renforcer la position concurrentielle de chacune des firmes (Urriolagoitia et Planellas, 2007).
- 18 Concernant la vente des biens, elle peut concrètement être envisagée de façon séparée, par lots (*bundling*) – ce qui n'implique pas qu'une quelconque complémentarité caractérise les biens (Adams et Yellen, 1976 ; Burstein, 1960) – ou, dans le cas des biens complémentaires, de façon liée (*tying*) (Tirole, 1993, p. 291). Différentes stratégies ont été proposées par Adams et Yellen (1976), à savoir la « pure component strategy », qui consiste à vendre les biens séparément même si leur consommation conjointe est possible, la « pure bundling strategy » qui consiste à vendre les biens uniquement sous forme de lots, et la « mixed bundling strategy », qui consiste à vendre les biens à la fois sous forme de lot et de façon séparée. Il convient également de noter que le 'tying' peut être virtuel à travers la définition des prix (Carlton et Waldman, 2002), lorsque la même firme produit à la fois les biens primaire et complémentaire ; en supposant que les deux biens sont utilisés dans les mêmes proportions, l'attribution d'un prix élevé au bien primaire et d'un prix très faible au bien complémentaire est susceptible d'induire des ventes virtuellement liées (Carlton et Waldman, 2002 ; Chen et Nalebuff, 2006). Il ressortira des développements suivants que les stratégies de vente des biens complémentaires s'inscrivent dans le cadre plus global des stratégies industrielles poursuivies par les firmes, celles-ci s'inscrivant dans un contexte particulier puisque le secteur de la santé est caractérisé par une intervention des pouvoirs publics se manifestant notamment par le fait que les prix ne sont pas fixés librement par les firmes mais sont négociés avec les pouvoirs publics dans le cadre de procédures administratives de commercialisation.

Pharmacogénomique et entreprises pharmaceutiques – quelle(s) stratégie(s) industrielle(s) ?

- 19 Dans le contexte actuel où la chimiothérapie préconisée pour le traitement des patientes comporte deux médicaments administrés en quantités identiques, et qui sont commercialisés par deux entreprises pharmaceutiques différentes, le test de pharmacogénomique pourrait à terme être utilisé en routine pour identifier les patientes dites de « bon pronostic » pour lesquelles une chimiothérapie à base d'anthracyclines seulement pourrait être envisagée. Alors que l'entreprise pharmaceutique productrice du Taxotère® (Sanofi-Aventis) serait alors susceptible de voir son marché restreint en cas de diffusion du test, il convient cependant de relativiser la portée de cette assertion, et donc l'importance des externalités susceptibles d'être générées par la diffusion du test de pharmacogénomique, par le fait que le Taxotère® est également prescrit pour d'autres cancers fréquents ¹² (dont les cancers de la prostate ou du poumon).
- 20 Dans le cadre de l'analyse exploratoire proposée dans cet article, nous nous intéresserons principalement aux stratégies pouvant être mises en œuvre par Ipsogen (entreprise de biotechnologie productrice du test), Pfizer dont la Farmorubicine® ne sera prochainement plus couverte par brevet et les entreprises pharmaceutiques qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques de la Farmorubicine®. Quant aux stratégies susceptibles d'être envisagées par Sanofi-Aventis en réaction à la diffusion du test, elles seront évoquées dans la suite des développements.
- 21 Un autre acteur incontournable dans l'étude des stratégies industrielles est l'Institut Paoli Calmettes avec lequel Ipsogen a noué une alliance stratégique au sens de Urriolagoitia et Planellas (2007). C'est en effet à partir de ressources et d'informations en provenance de l'Institut Paoli Calmettes (extraits de tumeurs et données cliniques de patientes prises en charge dans le centre hospitalier) que le test de pharmacogénomique a été développé, les études de validation du test ayant ensuite impliqué plusieurs établissements hospitaliers concernés par la prise en charge du cancer du sein. En contrepartie, on peut supposer que l'implication de l'Institut Paoli Calmettes s'est inscrite dans la recherche d'un effet de réputation à travers des publications scientifiques novatrices.
- 22 Compte tenu du fait que la consommation du test de pharmacogénomique génère une utilité faible, voire nulle, en l'absence de possibilité de prescription de Farmorubicine® ou de ses génériques, les entreprises pharmaceutiques qui les produisent sont en position de rendre l'entreprise de biotechnologie dépendante des stratégies qu'elles envisagent. Cependant, une option pouvant permettre à Ipsogen de minorer – voire d'éviter – cette dépendance pourrait être de poursuivre son alliance stratégique avec le Centre Paoli Calmettes en l'étendant à l'ensemble de la profession des oncologues en charge des prescriptions de chimiothérapie. La stratégie poursuivie par Ipsogen pourrait alors être comprise à travers les rendements croissants d'adoption susceptibles d'être générés ¹³ (Arthur, 1988) : la diffusion technologique puisant sa dynamique dans l'action même d'adopter, qui fonctionne comme un mécanisme d'auto-renforcement, le rôle des premiers usagers est déterminant (Mangematin, 1992) d'autant que, dans le domaine de la cancérologie, les pratiques professionnelles sont largement guidées par des recommandations cliniques de prise en charge des patients,

qui, si elles intégraient le recours au test de pharmacogénomique préalablement à la prescription de chimiothérapie, seraient à l'origine de l'édification d'un standard, garant de diffusion.

- 23 Plusieurs observations peuvent étayer l'hypothèse d'une stratégie de diffusion du test de pharmacogénomique par le biais des professionnels de santé. D'une part, à la suite des études menées sur des données rétrospectives, une étude prospective de validation de l'analyse génomique est en cours, qui inclut plusieurs centres de lutte contre le cancer. Alors que des données prospectives de qualité peuvent favoriser la démarche de reconnaissance du test par l'Assurance maladie ⁽¹⁴⁾, la mise en œuvre de cette étude peut également être comprise comme étant un moyen d'initier la diffusion du test par le biais des professionnels de santé impliqués dans l'étude. On peut en effet noter que les études prospectives s'inscrivent dans une « culture médicale » où les études cliniques évaluant des médicaments ou des gestes chirurgicaux ne peuvent le plus souvent être entreprises que de façon prospective, et dans lesquelles sont souvent impliqués les médecins hospitaliers ; il s'agirait alors de considérer qu'une validation prospective des performances du test évaluées rétrospectivement gagnerait en crédibilité auprès des professionnels de santé.
- 24 Une autre observation concerne le choix du résultat-seuil du test de pharmacogénomique à partir duquel la patiente est considérée comme étant susceptible de bénéficier des seules anthracyclines. Alors que le résultat du test est déterminé de façon statistique (en termes de probabilité), une infinité de résultats-seuil est envisageable *a priori* pour identifier les patientes susceptibles de connaître une évolution favorable de leur maladie sous traitement à base d'anthracyclines. Or, le choix du résultat-seuil s'inscrit clairement dans une logique médicale, dans la mesure où il a été défini de telle sorte que le groupe de patientes n'ayant pas de Taxotère® soit caractérisé par un taux de rechute métastatique similaire à celui qui prévaut en l'absence du test de pharmacogénomique ; d'autres résultats-seuil auraient pu être envisagés, s'appuyant par exemple sur les taux de toxicités graves causées par les chimiothérapies...
- 25 En considérant maintenant les stratégies pouvant être conduites par Ipsogen et les entreprises pharmaceutiques susceptibles de bénéficier de la diffusion du test, il apparaît qu'en égard à la perte prochaine de brevet sur la Farmorubicine®, une première stratégie pourrait être pour Pfizer d'envisager une différenciation verticale de son médicament en le liant au test de pharmacogénomique. La Farmorubicine® présentant alors la spécificité d'être un médicament plus efficace dès lors qu'il « cible » des patientes identifiées par le test comme étant susceptibles de connaître une évolution favorable de leur maladie suite à sa consommation, il s'agirait alors pour Pfizer de faire reconnaître cette spécificité en déposant une demande de prise en compte de cette nouvelle spécificité dans son autorisation de mise sur le marché ¹⁵. Mais cette option n'est pas envisageable concrètement au vu de la législation sur les médicaments génériques : les médicaments dits « princeps » et leurs génériques font en effet l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui est globale, c'est-à-dire qu'elle regroupe tous les dosages, les présentations et les indications de prescription relatives à la substance active (décret du 18 février 2005 du Code de la santé publique, en application de la directive européenne 2004/27/CE). Il en résulte que Pfizer supporterait les coûts d'une demande de modification des indications de prescription de son médicament en n'en retirerait pas d'avantage compétitif dans la mesure où les

médicaments génériques de la Farmorubicine® profiteraient également de fait de la possibilité de test préalablement à la prescription.

- 26 Une autre possibilité pourrait être d'envisager une labellisation de « médicament orphelin » dans le cadre du règlement européen concernant les médicaments orphelins (EC141/2000 du 16 décembre 1999), sachant qu'une utilisation stratégique de la législation sur les médicaments orphelins a déjà été pratiquée ¹⁶. Ce règlement, dont la vocation est « d'établir une procédure communautaire visant à désigner certains médicaments comme médicaments orphelins et d'instaurer des mesures d'incitation destinées à favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments ainsi désignés », prévoit notamment une exclusivité commerciale de dix ans pour les médicaments labellisés qui doivent concerner des maladies touchant moins d'une personne sur 2 000. La notion de maladie est large, puisqu'il peut s'agir par exemple de cancers pour lesquels l'amélioration des connaissances scientifiques en génétique a permis d'identifier des sous-groupes se différenciant sur un plan biologique ; il en résulte dans plusieurs cas que le label « médicament orphelin » a été octroyé pour un couple « indication biologique-produit » ¹⁷.
- 27 Dans le cadre de notre étude cas, la possibilité de coupler le test de pharmacogénomique à la Farmorubicine® pourrait conduire Pfizer à envisager une stratégie de labellisation de « médicament orphelin », ce qui donnerait à l'entreprise pharmaceutique l'opportunité d'opérer une différenciation verticale de son médicament qui ne pourrait pas être étendue aux génériques de la Farmorubicine®. Une telle stratégie ne peut cependant être envisagée qu'à condition que la population ciblée par le test représente moins d'une personne sur 2 000 susceptible d'être atteinte d'un cancer du sein : le résultat du test s'exprimant en terme de probabilité de rechute métastatique, il s'agirait alors de définir le résultat-seuil à partir duquel préconiser une chimiothérapie à base de Farmorubicine®, de telle façon que la condition de rareté de la maladie imposée par la législation soit respectée. Afin d'estimer sous quelles conditions cette stratégie pourrait être opérationnelle, une simulation a été conduite qui considère différentes hypothèses quant à la population des femmes susceptibles d'avoir un cancer du sein ¹⁸. Il en résulte qu'une adaptation du résultat-seuil ne serait pas nécessaire pour souscrire à la condition de fréquence de la maladie requise par la législation, puisque dans l'hypothèse la plus restrictive quant à la population des femmes susceptibles d'avoir un cancer du sein, la proportion de celles pour lesquelles une chimiothérapie à base de Farmorubicine® pourrait être préconisée serait d'une femme sur 2 150.
- 28 Finalement, il ressort des développements précédents que la diffusion du test de pharmacogénomique pourrait être envisagée par la mise en œuvre d'une stratégie impliquant directement les professionnels de santé concernés par la prise en charge médicale du cancer du sein, ou encore par la mise en œuvre d'une stratégie de différenciation verticale de la Farmorubicine® utilisant la législation sur les médicaments orphelins. Les implications de ces stratégies sont cependant différentes en ce qui concerne la vente du test, dans la mesure où une diffusion du test par le biais des oncologues hospitaliers pourrait conduire à vendre celui-ci de façon séparée de la Farmorubicine® ou de ses génériques, alors que le recours à la labellisation de la Farmorubicine® en tant que « médicament orphelin » permettrait une « pure bundling strategy ».

- 29 Du point de vue de l'entreprise de biotechnologie Ipsogen, une stratégie de diffusion du test s'appuyant sur les oncologues hospitaliers en charge des prescriptions de chimiothérapie pourrait présenter l'inconvénient de nécessiter une période de temps importante avant qu'elle se traduise par des ventes en volumes suffisants pour permettre la viabilité de l'activité de production. Quant à la possibilité de lier le test à la Farmorubicine® de Pfizer, cette stratégie pourrait donner des résultats plus rapides, mais elle comporte des risques de captation de surplus dans la mesure où Ipsogen serait dans une situation de dépendance vis-à-vis de Pfizer, porteur de la stratégie de labellisation de la Farmorubicine® en tant que médicament orphelin.
- 30 Concernant l'entreprise pharmaceutique Sanofi-Aventis, pour laquelle une diffusion du test de pharmacogénomique induirait une baisse importante de ses ventes de Taxotère® pour le cancer du sein, rappelons que les informations accessibles ne nous permettent pas d'estimer quel pourrait être le pourcentage global des baisses de ventes de ce médicament pour l'ensemble de ses indications d'administration (cancers du sein, de la prostate, du poumon...). En supposant que les baisses anticipées des ventes globales de Taxotère® soient importantes, une stratégie envisageable pour l'entreprise Sanofi-Aventis pourrait être de freiner la diffusion du test de pharmacogénomique en procédant à des baisses de prix de son médicament afin d'inciter les centres hospitaliers à ne pas avoir recours au test de pharmacogénomique. Compte tenu du fait que la période de protection par brevets du Taxotère® s'achèvera dans quelques années, une stratégie de baisse de prix pourrait également présenter pour Sanofi-Aventis l'avantage de constituer une barrière à l'entrée à l'encontre d'entreprises pharmaceutiques désireuses de produire des médicaments génériques du Taxotère®.

Enjeux de régulation publique

- 31 Comme le soulignent Smart et Martin (2006), les questions de diffusion d'un test de pharmacogénomique ciblant un médicament déjà commercialisé sont spécifiques, dans la mesure où les entreprises pharmaceutiques n'ont *a priori* aucun intérêt à envisager une segmentation de leur marché. Ce que suggère cependant l'analyse, c'est que cet argument peut être reconsidéré lorsque le médicament, la Farmorubicine® en l'occurrence, n'est plus protégé par son brevet. Mais, au-delà des stratégies industrielles proprement dites, la mission de régulation des pouvoirs publics est essentielle, afin d'éviter que des stratégies industrielles n'induisent des situations sub-optimales du point de vue du bien-être collectif.
- 32 Alors que le marquage CE du test de pharmacogénomique est suffisant pour permettre sa commercialisation à un prix fixé librement par l'entreprise de biotechnologie, on peut d'emblée signaler que le financement des établissements hospitaliers sur la base d'une tarification à l'activité¹⁹ rend difficile la diffusion d'actes qui ne sont pas inscrits à la Classification commune des actes médicaux, et de ce fait, pas pris en charge par l'assurance maladie. Bien que le financement public des hôpitaux prévoit une dotation (appelée MIGAC) pour les activités de soins réalisées à des fins expérimentales ou la dispensation de soins non couverts par les nomenclatures ou les tarifs, la très forte augmentation de cette dotation au cours des dernières années (+ 67 % entre 2004 et 2006), conduit actuellement à s'interroger sur son utilisation en tant que moyen de contournement de la tarification à l'activité (rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, juillet 2006).

- 33 Dans ce contexte, on peut penser que la diffusion du test de pharmacogénomique devrait passer par sa prise en charge par l'assurance maladie. La fixation des prix étant effectuée dans le cadre de procédures administratives, le développement de tests destinés à cibler les prescriptions de médicaments questionne alors l'organisation des instances publiques en charge de l'établissement des prix. Actuellement, les procédures d'évaluation et de fixation des prix des médicaments et des tests sont de même nature (autorisation de mise sur le marché, suivie d'une évaluation du service médical rendu et de la fixation des prix) mais sont menées par des acteurs publics différents.
- 34 Suite à l'obtention d'un marquage CE pour un test, la demande de prise en charge par l'assurance maladie requiert une évaluation du « service médical rendu » par la commission d'évaluation des actes de la Haute Autorité de santé et, en cas d'avis favorable, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie procède à l'inscription de l'acte à la classification commune des actes professionnels, qui spécifie les modalités de prescription du test et son tarif de prise en charge par l'assurance maladie ; la tarification concerne la réalisation de l'acte mobilisant le test (ici l'acte d'estimation de la réponse du patient au médicament) et intègre en partie le prix du test lui-même, proposé par l'industriel qui le produit. Pour ce qui est des médicaments, l'autorisation de mise sur le marché doit être suivie, pour une commercialisation effective, d'une évaluation du « service médical rendu » par la commission de transparence de la Haute Autorité de santé, puis, en cas d'avis favorable, le comité économique des produits de santé du ministère de la Santé travaille à la fixation du prix à partir de propositions de l'entreprise pharmaceutique concernée et des volumes de vente prévus ; pour ce qui est des médicaments génériques, le comité économique des produits de santé établit des prix qui sont généralement inférieurs de 30 % à 40 % de ceux des médicaments princeps.
- 35 Dans la pratique, il semble qu'il y ait très peu de concertation entre les acteurs publics en charge de la commercialisation des tests et des médicaments, même dans le cas de médicaments dont la prescription repose sur les résultats d'un test. Il convient tout de même de noter qu'un effort a été entrepris dans ce sens, par le regroupement au sein de la Haute Autorité de santé des évaluations des tests et des médicaments, qui, jusqu'au 1er janvier 2005 (date de création de la Haute Autorité de santé) étaient respectivement réalisées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Il n'en demeure pas moins que l'absence de concertation entre les acteurs publics concernés est susceptible de les conduire à ignorer la complémentarité entre les biens au moment de la fixation des prix.
- 36 Dès lors que l'on considère que la possibilité de réduire la toxicité de la chimiothérapie administrée à une majorité de patientes ayant un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire constitue un enjeu de santé, on peut considérer qu'un prix du test compatible avec la pérennité de l'activité au sein de l'entreprise de biotechnologie est impérative, d'autant que ce prix est susceptible de constituer une incitation positive pour le développement d'autres tests de pharmacogénomique ciblant des médicaments existants. Mais cet argument de pérennité ne peut faire oublier l'enjeu plus global lié aux dépenses de santé. Pour l'assurance maladie, on peut poser le fait que le test de pharmacogénomique n'induirait pas de charge supplémentaire à condition que les coûts générés par le test soient compensés par les coûts de prise en charge « évités » par une chimiothérapie sans taxanes. Mais la fixation du prix deviendrait cependant

plus complexe dès lors qu'elle intégrerait la dimension des toxicités pouvant être évitées par une chimiothérapie sans taxanes administrée à 75 % des femmes présentant un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire.

- 37 Par ailleurs, la possibilité de stratégies industrielles susceptibles d'être mises en œuvre par les firmes dans le cadre de biens complémentaires milite pour une concertation forte entre acteurs publics. En effet, la possibilité d'octroi d'une labellisation de « médicament orphelin » à la Farmorubicine® pourrait avoir des implications importantes. Alors que le test de pharmacogénomique est susceptible de constituer une innovation socialement utile, la reconnaissance institutionnelle de la complémentarité entre la Farmorubicine® et le test serait susceptible de condamner, pour plusieurs années, l'existence des médicaments génériques de la Farmorubicine® pour le cancer du sein, dès lors que l'inscription du test dans la pratique médicale routinière rendrait obligatoire l'administration de ce médicament. Dans ce contexte particulier, où les pouvoirs publics seraient saisis pour fixer à la fois le prix de la Farmorubicine® en tant que médicament orphelin et le prix du test de pharmacogénomique, une concertation du Comité économique des produits de santé et de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie semble indispensable. L'objectif d'une évaluation conjointe des biens complémentaires pourrait notamment permettre d'éviter la mise en œuvre de stratégies de captation de surplus de la firme de biotechnologie par l'entreprise pharmaceutique, qui serait désormais en situation de monopole sur le marché des anthracyclines pour le traitement du cancer du sein.

Conclusion

- 38 Il apparaît difficile de déduire, à partir des données dont nous disposons, les stratégies industrielles qui pourraient effectivement prévaloir lors de la diffusion du test de pharmacogénomique, d'autant qu'elles impliquent des acteurs différents. L'étude multicentrique de validation prospective du test de pharmacogénomique ayant débuté depuis peu, on peut considérer qu'une stratégie de diffusion par le biais des oncologues est en cours d'initiation. Mais les stratégies envisagées n'étant pas exclusives les unes des autres, l'hypothèse de stratégies industrielles impliquant des entreprises pharmaceutiques, telles que celle fondée sur la différenciation verticale de la Farmorubicine® par le test de pharmacogénomique n'est pas invalidée. Alors que les entreprises pharmaceutiques concernées par le test semblent actuellement être dans une position attentiste, qui ne permet pas de présager des stratégies qu'elles pourraient mettre en place par la suite, notre analyse montre bien la forte intrication entre secteur industriel et pouvoirs publics, tant sur la dimension de la nature des stratégies industrielles susceptibles d'être déployées pour installer la complémentarité entre les biens que sur la dimension de la diffusion de l'innovation à travers la fixation des prix.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams W. et Yellen J., (1976), « Commodity Bundling and the Burden of Monopoly », *Quarterly Journal of Economics*, vol. 90, n° 3, pp. 475-498.
- Aptel I., Grosclaude P., Duchene Y., Sauvage M. et le groupe de travail de l'URCAM, (2000), « Stade des cancers du sein dans une région sans dépistage systématique : étude à partir des demandes de mise en Affection Longue Durée dans la région Midi-Pyrénées (1988-1999) », *BEH*, vol. 22, pp. 91-95.
- Arthur B., (1988), « Competing technologies : an overview », in Dosi, Freeman, Nelson, Silverberg, Soete (ed.), « Technical change and economic theory », Pinter Publishers, Londres et New York, 1988, pp. 590-607.
- Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K., Fryback D.G., Clarke L., Zelen M., Mandelblatt J.-S., Yakovlev A.Y., Habbema J.-D., Feuer E.J., Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators, (2005), « Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 353, n° 17, pp. 1784-92.
- Bertucci F., Finetti P., Cervera N. *et al.*, (2006), « Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer », *Omics*, vol. 10, n° 4, pp. 429-443.
- Bertucci F., Houlgatte R., Benziane A. *et al.*, (2000), « Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes », *Hum Mol Genet*, vol. 9, n° 20, pp. 2981-2991.
- Bertucci F., Houlgatte R., Granjeaud S., Nasser V., Loriod B., Beaudoin E., Hingamp P., Jacquemier J., Viens P., Birnbaum D. Nguyen C. (2002), « Prognosis of breast cancer and gene expression profiling using DNA arrays », *Ann N Y Acad Sci*, vol. 975, pp. 217-31.
- Burke W., (2002), « Genomic medicine : genetic testing », *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1867-1875.
- Burstein M.L., (1960), « The Economics of Tie-in Sales », *Review of Economics and Statistics*, vol. 42, pp. 62-73.
- Carlton D.W. et Waldman M., (2002), « The Strategic Use of Tying to Preserve and Create Market Power in Evolving Industries », *RAND Journal of Economics*, vol. 33, n° 2, pp. 194-220.
- Chamberlin E.H., (1933), « The Theory of Monopolistic Competition », Harvard University Press, Cambridge (traduction française en 1953, PUF).
- Chen M.K. et Nalebuff B., (2006), « One-Way Essential Complements », *Cowles Foundation Discussion Paper*, Yale University, vol. 1588.
- CPMP (2002), Position paper on terminology in pharmacogenetics, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA/CPMP/3070/01.
- d'Aspremont C., Gabszewicz J.-J., Thisse J.-F., (1979), « On Hotelling's "Stability in Competition" », *Econometrica*, vol. 47, n° 5, pp. 1145-1150.
- Desfrère L. et Brunhes A., (2001), « Canal artériel du prématuré », *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, vol. 4, n° 3, pp. 184-93.
- Eisinger F., Moatti J.-P., (2007), « La diffusion des tests génétiques – le cas de la cancérologie », *Médecine/Sciences*, vol. 23, pp. 327-332.
- Gabszewicz J., Sonnac N., Wauthy X., (2001), « On Price Competition with Complementary Goods », *Economics Letters*, vol. 70, n° 3, pp. 431-437.

- Gabszewicz J., (1994), « La concurrence imparfaite », La Découverte, collection Repères, Paris, 128 p.
- Hedgecoe A., (2004), « The politics of personalised medicine », Cambridge University Press, Cambridge, 21 p.
- Hedgecoe A.M., (2003), « Terminology and the Construction of Scientific Disciplines : The Case of Pharmacogenomics », *Science, Technolog, & Human Values*, vol. 28, n° 4, pp. 513-537.
- Holtzman N.A. et Watson M.S., (1999), « Promoting safe and effective genetic testing in the United States : final report of the Task Force on Genetic Testing », Johns Hopkins University Press, Baltimore, 204 p.
- Mangematin V., (1992), « Entre marketing et innovation : la gestion du début de compétition technologique », *Recherche et applications en marketing*, vol. 7, n° 4, pp. 31-54.
- McLaughlin J.-R., Fields A.L.A., Gentleman J.-F., Levy I., Whyllie B., Whittaker H., Riley R., Lee J., (1997), « Incidence du cancer et mortalité due au cancer », *Rapports sur la santé*, vol. 8, n° 4, pp. 43-55.
- Musa M. et Rosen S., (1978), « Monopoly and product quality », *Journal of Economic Theory*, vol. 18, n° 2, pp. 301-317.
- Phillips K.A., Veenstra D.L., Ramsey S.D., Van Bebber S.L., Sakowski J., (2004), « Genetic testing and pharmacogenomics : issues for determining the impact to healthcare delivery and costs », *Am J Manag Care*, vol. 10, n° 7, pp. 425-432.
- Pirazzoli A. et Recchia G., (2004), « Pharmacogenetics and pharmacogenomics : are they still promising ? », *Pharmacological Research*, vol. 49, n° 4, pp. 357-361.
- Rapport du Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, (2006), La Documentation française, Paris, 129 p.
- Remontet L., Estève J., Bouvier A-M, Grosclaude P., Launoy G., Menegoz F., Exbrayat C., Tretare B., Carl P-M, Guizard A-V, Troussard X., Bercelli P., Colonna M., Halna J-M, Hedelin G., Macé-Lesec'h J., Peng J., Buemi A., Velten M., Jouglu E., Arveux P., Le Bodic L., Michel E., Sauvage M., Schvartz C., Faivre J., (2003), « Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000 », *Rev. Epidemiol Sante Publique*, vol. 51, pp. 3-30.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M., Canon J-L, Delozier T., Serin, D. Symann M., Kerbrat P., Soulie P., Eichler F., Viens P., Monnier A., Vindevoghel A., Campone M., Goudier M-J, Bonnetterre J., Ferrero J-M, Martin A-L, Geneve J., Asselain B., (2006), « Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial », *J Clin Oncol*, vol. 24, n° 36, pp. 5664-71.
- Salop S., (1979), « Monopolistic Competition with Outside Goods », *Bell Journal of Economics*, vol. 10, pp. 141-156.
- Sant M., and the Eurocare working group, (2001), « Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe », *Int J Cancer*, vol. 93, n° 6, pp. 894-901.
- Shaked A. et Sutton J., (1983), « Natural Monopolies », *Econometrica*, vol. 51, pp. 1469-1484.
- Smart A. et Martin P., (2006), « The promise of pharmacogenetics : assessing the prospects for disease and patient stratification », *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*, vol. 37, n° 3, pp. 583-601.
- Tirole J., (1993), « Théorie de l'organisation industrielle », tome I, Economica, Paris, 430 p.

Trudeau M., Charbonneau F., Gelmon K., Laing K., Latreille J., Mackey J., McLeod D., Pritchard K., Provencher L., Verma S., (2005), « Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer », *Lancet Oncol*, vol. 6, n° 11, pp. 886-98.

Urriolagoitia L. et Planellas M., (2007), « Sponsorship relationships as strategic alliances : A life cycle model approach », *Business Horizons*, vol. 50, n° 2, pp. 157-166.

Yue X., Mukhopadhyay S.K., Zhu X., (2006), « A Bertrand model of pricing of complementary goods under information asymmetry », *Journal of Business Research*, vol. 59, n° 10-11, pp. 1182-1192.

NOTES

1. Alors que le terme « pharmacogénomique » est souvent utilisé de façon interchangeable avec le terme « pharmacogénétique », l'Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux a proposé en 2002 une définition de la pharmacogénétique comme étant « l'étude des variations *interindividuelles* de la séquence d'ADN en relation avec la réponse aux médicaments »
2. La Farmorubicine® est un médicament de la classe thérapeutique des anthracyclines et le Taxotère® fait partie des taxanes.
3. La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer regroupe 20 centres hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des cancers.
4. On peut noter que le GERS (Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques), créé par les entreprises de l'industrie pharmaceutique, propose des données détaillées par produit, dont l'accès est payant.
5. Terme médical désignant l'administration de chimiothérapie par mise sous perfusion de la patiente.
6. Plus précisément, il s'agit d'analyses de l'expression de plusieurs centaines de gènes dans les tumeurs.
7. Les taxanes augmentent le risque cardiovasculaire (déjà augmenté par les anthracyclines) et ont des toxicités spécifiques, notamment neurologiques (neuropathie sensitive) et rétention hydrique (Trudeau *et al.*, 2005).
8. Cette étude prospective, dont l'annonce avait fait l'objet d'un article dans le quotidien *Le Monde*, daté du 13 décembre 2006, a effectivement débuté en mai 2007.
9. La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être faite selon une procédure centralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle (règlement 2309/93 de la Commission européenne). Dans le cas de la procédure centralisée, la demande est faite auprès du comité des produits médicaux à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), où chaque pays membre de l'Union européenne est représenté (la France étant représentée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)) ; le CHMP évalue le rapport bénéfice/risque des médicaments sur la base des critères d'efficacité thérapeutique, de sécurité (toxicité...) et de qualité pharmaceutique du produit. En cas d'avis favorable du CHMP, l'AMM est valable pour tous les pays de l'Union européenne. Dans le cas de la procédure de reconnaissance mutuelle, la demande d'AMM est adressée à l'un des pays membre de l'Union européenne (état de référence) ; l'évaluation de la demande d'AMM est effectuée par l'État de référence puis transmise aux autres États membres avant la prise de décision de l'État de référence. En cas d'avis favorable, l'AMM est étendue aux autres pays si l'entreprise pharmaceutique en fait la demande. Il ressort de la description de ces procédures que l'AMM relève de la compétence européenne. Mais les décisions de fixation du prix et du niveau de remboursement sont de la compétence des États. Dans le cas d'une demande d'AMM pour un médicament générique, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant expiration

des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent au médicament concerné. Mais la commercialisation du générique ne peut intervenir qu'après expiration de ces droits, à moins qu'il y ait accord avec l'entreprise pharmaceutique commercialisant le médicament « princeps » (loi 2003-1199 du 18 décembre 2003 (art. 19) sur l'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament).

10. Aux États-Unis et en Europe, le principe actif (molécules actives ayant un effet thérapeutique démontré) du Taxotère® est protégé jusqu'en 2010, et des protections brevetaires additionnelles vont jusqu'en 2013.

11. Pouvant conduire à l'éviction de la firme du marché ou à l'achat de la firme par celle qui produit le bien primaire, à condition que les coûts d'achat de la firme ne soient pas plus élevés que les coûts générés par les barrières à l'entrée du marché du bien complémentaire (Chen et Nalebuff, 2006).

12. Ne disposant pas de données sur les ventes par type de cancer, il ne nous a pas été possible d'estimer les diminutions possibles des ventes de Taxotère®.

13. Dans cette perspective d'analyse, on pourrait s'appuyer sur la classification des causes des rendements croissants d'adoption proposée par Arthur (1988), à savoir l'apprentissage par l'usage, les économies d'échelle, les externalités de réseau, les rendements croissants informationnels et les interrelations technologiques.

14. Suite à l'obtention du « marquage CE », c'est-à-dire d'une attestation de conformité aux « exigences essentielles de santé et de sécurité », à savoir que le produit ne compromet pas la sécurité et la santé des patients et des utilisateurs, qu'il ne s'altère pas lors de son transport et de son stockage (directive 93/42/CE du 14 juin 1998), une demande de prise en charge du test par l'assurance maladie peut être effectuée.

15. Une modification des indications de prescription de la Farmorubicine® dans l'AMM pourrait permettre à Pfizer de déposer, auprès de la Haute Autorité de santé, une demande de réévaluation de l'apport thérapeutique du médicament par rapport à ceux déjà disponibles afin éventuellement d'en renégocier le prix.

16. Un exemple frappant est celui du médicament générique qu'est l'ibuprofène, généralement utilisé comme analgésique et anti-inflammatoire, mais dont une des caractéristiques est d'être efficace dans le cas de défaut de fermeture du canal artériel des nouveaux-nés (Desfrère et Bruhnes, 2001) ; compte tenu de la rareté de cette affection, l'entreprise Orphan Europe a demandé et obtenu le label de médicament orphelin ; le médicament, désormais appelé Pedea® (autorisation de mise sur le marché en juillet 2004) doit désormais être prescrit systématiquement dans le cas d'un défaut de fermeture du canal artériel et l'entreprise pharmaceutique est en droit de poursuivre l'établissement de santé qui prescrirait de l'ibuprofène pour contournement de prescription. Quant aux prix des médicaments, nous ne disposons pas d'information puisque les prix, hors la catégorie « médicaments onéreux », sont négociés librement avec les établissements hospitaliers sans obligation de publication des prix « catalogue » ; on peut cependant supposer que le prix du Pedea® est plus élevé que celui de l'ibuprofène.

17. À titre d'exemple d'une labellisation d'un médicament prescrit sur la base d'une indication biologique, on peut citer le Glivec® de Novartis Europharm, qui cible les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde pour lesquels une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie), identifiée par biologie moléculaire, est responsable de la prolifération anarchique des globules blancs. La demande de labellisation passe par l'examen d'un dossier médico-technique par la commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA).

18. Pour la définition de la population susceptible d'avoir un cancer du sein, nous nous sommes appuyés sur les données Insee de 2006 de répartition de la population française par âge et sexe et les hypothèses considérées étaient les suivantes : toutes les femmes 16 ans et plus, compte tenu

du fait qu'on parle de prise en charge médicale des adultes à partir de 16 ans ; les femmes âgées d'au moins 20 ans car, en deçà de cet âge, les cancers du sein sont extrêmement rares (McLaughlin *et al.*, 1997) ; les femmes d'au moins 30 ans car c'est à partir de cet âge que la fréquence augmente (McLaughlin *et al.*, 1997). Pour chacune de ces hypothèses, la fréquence de cancers du sein non métastatiques avec envahissement ganglionnaire a été estimée en supposant 42 000 cas de cancers du sein par an (Remontet *et al.*, 2003) dont 30 % avec envahissement ganglionnaire (Sant *et al.*, 2001 ; Aptel *et al.*, 2000) pour lesquels une chimiothérapie à base de Farmorubicine serait recommandée dans 75 % des cas compte tenu du résultat-seuil du test de pharmacogénomique.

19. Décomposition de l'activité hospitalière observée en groupes homogènes de soins à partir de laquelle s'appliquent des tarifs forfaitaires (<http://www.atih.sante.fr>).

RÉSUMÉS

Le présent article propose d'analyser les stratégies industrielles et, partant, d'identifier et de discuter les enjeux de régulation dans le domaine de l'oncologie où l'importance des toxicités des chimiothérapies rend particulièrement pertinent le développement de tests de pharmacogénomique qui ouvrent des possibilités nouvelles de prescription de médicaments fondée sur les résultats de tests génomiques. L'analyse des stratégies industrielles susceptibles d'être déployées dans le contexte de biens complémentaires montre notamment comment la régulation publique peut être utilisée à des fins stratégiques par les différentes firmes impliquées et pointe l'impact sur la diffusion des décisions publiques concernant la fixation des prix.

The present paper aims to analyze industrial strategies (involving biotechnology and pharmaceutical firms) in the context of oncology where the toxicity of chemotherapies used for cancer management make the development of pharmacogenomic testing particularly relevant, considering the possibility of drug prescriptions based on the results of genomic testing. Analysing the strategies that may be considered by the firms in this case of complementary goods illustrates how regulation may be used for industrial strategy purposes, and shows the impact on diffusion of pricing decisions made by the regulation agencies.

INDEX

Keywords : Complementary Goods, Industrial Strategies, Pharmacogenomics, Regulation

Mots-clés : biens complémentaires, pharmacogénomique, régulation, Stratégies industrielles

AUTEURS

VALÉRIE SEROR

Chargée de recherche de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) depuis 1996, suite à l'obtention de son doctorat en sciences économiques à l'université Paris I en 1992 et à deux séjours post-doctoraux dont un aux États-Unis à l'université Johns Hopkins de Baltimore. Pour correspondance, seror@marseille.inserm.fr

KARIM ELASRI

Doctorant en Sciences économiques au Centre d'Économie et de Finances internationales de l'université Aix-Marseille II, après avoir obtenu en 2004 le Master Recherche en Économie internationale et industrielle de l'université Aix-Marseille II et son diplôme d'ingénieur de l'École supérieure des Sciences et Technologies de l'Ingénieur de Nancy en 2003.

ÉRIC AVENEL

Diplômé de l'ENSAE en 1995, a obtenu son doctorat en sciences économiques à l'université Paris I en 1999. Maître de conférences à l'université des Sciences sociales de Toulouse de 2000 à 2002, il est actuellement professeur à l'université Pierre Mendès France de Grenoble et membre du laboratoire GAEL (UMR INRA-Université Pierre Mendès France)