

## Industrie pharmaceutique : soigner ou vendre ?

Le médicament, un bien légalement comme un autre ?

Les pouvoirs publics face aux utilisations non approuvées

### Patrick Lowé Gnintedem

[IMÉRA d'Aix-Marseille, 2012-2013]

Patrick Juvet Lowé Gnintedem, docteur en droit, est enseignant-chercheur à l'université de Dschang (Cameroun) et formateur dans plusieurs institutions nationales et internationales. Il est expert auprès de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI). Ses activités de recherche portent principalement sur le droit des activités économiques, la théorie du droit et les droits de propriété intellectuelle. Il est notamment l'auteur de *Droit des brevets et santé publique dans l'espace OAPI* (publié aux Presses Universitaires d'Aix-Marseille, 2014).

## PROPRIÉTÉ ET APPROPRIATION DANS LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT : DU DROIT AUX DROITS

Aussi redouté que sollicité, le médicament était essentiellement perçu, jusqu'à une époque pas très lointaine, sous l'angle de sa consommation et de l'efficacité qu'il fallait en attendre. Mais la globalisation montante des risques sanitaires et la multiplication corrélative des scandales et incidents liés aux solutions pharmaceutiques proposées ont poussé les acteurs sociaux à s'intéresser davantage à l'ensemble du processus du médicament, de la conception à la consommation, autrement connu sous le vocable « chaîne du médicament ». Quel que soit le pays, la chaîne du médicament est régie par un ensemble de textes juridiques destinés à organiser les acteurs, les procédures et les usages du médicament. Le médicament est un produit très spécifique qui, à la différence de la plupart des autres biens, ne révèle souvent ses vices cachés que par le dommage qu'il cause. D'un point de vue juridique, il demeure cependant avant tout *un bien*. Or, la notion juridique de bien renvoie au premier chef à ce qui peut faire l'objet d'un droit de propriété.

### Le commencement de la chaîne : le droit de propriété intellectuelle sur les médicaments

Considérons les ravages causés par une maladie : le VIH/sida. Ce fléau affecte notamment les couches les plus fragiles de la population dans les pays en développement. Actuellement, seul l'usage de médicaments antirétroviraux permet de traiter les personnes atteintes par le SIDA (la trithérapie est l'association de trois à quatre antirétroviraux). La prise d'antirétroviraux diminue la charge virale et restaure l'immunité : le taux de mortalité recule considérablement, tout comme le risque de contamination d'autres individus par la personne malade. Dès que la prise du médicament est suspendue, la charge virale augmente à nouveau, avec pour corollaire celle des symptômes et risques de contamination. Le développement des antirétroviraux (ART) a été l'un des plus rapides de l'histoire de la médecine. Leur mise sur le marché a permis de freiner la propagation du VIH et de transformer cette



.....

## Si la distribution, la prescription, la consommation et l'évaluation du médicament sont réglementées, le processus et les acteurs qui permettent de les implanter relèvent d'autres champs, notamment du politique ou du social.

.....

maladie certainement mortelle en maladie probablement chronique. Mais la recherche pharmaceutique se révèle longue, coûteuse et incertaine. Pour rentrer dans ses frais, l'entreprise ayant produit ces médicaments a donc recours aux droits de propriété intellectuelle pour protéger sa création. Le médicament est, en effet, une création

intellectuelle et à ce titre, il est la propriété de celui qui l'a produit – généralement une industrie pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique est une actrice majeure du développement contemporain des droits de propriété intellectuelle (DPI). A l'occasion des négociations (1986-1994) ayant abouti à la création de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), le lobby pharmaceutique s'est plaint des pertes subies du fait de l'absence de protection des DPI dans certains pays. Elle a fait pression - avec succès - pour que ces droits fassent partis des volets garantis par la nouvelle organisation. L'adoption dans la foulée de l'Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (Accord sur les ADPIC de 1995) a permis d'*universaliser* cette protection. Il est désormais admis par la quasi-totalité des pays producteurs que les médicaments peuvent faire l'objet d'un ou plusieurs DPI, et notamment être protégés par des brevets, des marques ou autres.

### Le déploiement de la chaîne : la multiplication des droits sur le médicament

Le médicament a vocation à soigner des malades, mais l'industrie pharmaceutique n'est pas une association caritative. La reconnaissance de DPI lui donne le droit exclusif d'exploiter le médicament. Il s'ensuit que, dans le but de tirer le plus grand profit de son invention, l'industrie aura tendance à en fixer un prix élevé. Le prix des médicaments est au centre de la problématique de l'accès aux soins de santé. Plus les prix sont élevés, plus ils sont prohibitifs pour de nombreux malades. Il y a là un conflit potentiel entre le DPI des producteurs et le droit à l'accès aux médicaments des malades (le droit des malades se démultipliant pour former un ensemble de droits). Le médicament n'accède au consommateur qu'après un filtrage rigoureux des autorités publiques. Ce droit de régulation constitue une prérogative essentielle, qui en renforçant le contrôle de l'efficacité du médicament, constitue une

contrainte supplémentaire pour le producteur, et un risque d'augmentation du prix pour le malade. Ce risque peut être géré suivant deux principaux axes. D'une part, en vertu de son DPI, le producteur peut volontairement octroyer des droits à des tiers, en leur conférant le droit d'exploiter (importation, vente, etc.) à des conditions souples facilitant l'accès aux médicaments. Ce mécanisme volontaire lui permet de garder un certain contrôle sur l'exploitation de son invention. D'autre part, le producteur peut être contraint à des modalités particulières. Pour reprendre l'exemple du VIH/sida, on rappellera la célèbre affaire des ARV en Afrique du Sud. Une loi de 1997 y permettait notamment d'avoir recours à des licences obligatoires pour faciliter l'accès aux ARV à un coût raisonnable pour la population. L'affaire fit grand bruit en raison d'une plainte déposée par des multinationales pharmaceutiques contre cette loi, mais le procès n'alla pas à terme en raison du retrait de la plainte.

Du point de vue des prix, le DPI du producteur peut donc faire face à la concurrence des médicaments génériques, dont le prix est souvent inférieur de moitié au prix du médicament innovant, la réduction pouvant être de l'ordre de 95% dans certains pays développés. Le générique, qui concerne soit le produit sous licence obligatoire, soit le produit désormais non couvert par un DPI, semble offrir plus de facilités d'accès aux médicaments.

Entre le DPI du producteur et l'acquisition du médicament par le patient, d'autres mécanismes plus ou moins juridiques interviennent également. Si la distribution, la prescription, la consommation et même l'évaluation du médicament sont en général réglementées, le processus et les acteurs qui permettent de les implanter relèvent d'autres champs, notamment du politique ou du social. L'ingéniosité de certains acteurs est louable. En mars 2017, un entrepreneur a ainsi développé une application permettant d'échanger auprès de centres de santé des médicaments périmés ou non utilisés contre d'autres produits pharmaceutiques, et ainsi, lutter contre le gaspillage et la contrefaçon de médicaments (<http://jokkosante.org>).

En tout état de cause, une fois acquise, la propriété sur le médicament se mue à nouveau. Le détenteur du médicament acheté a la propriété du produit qu'il tient en main ; il peut en faire ce qu'il veut conformément à la loi. Cependant, si le médicament est encore couvert par un DPI, le producteur ne le perdra pas, et les usagers devront le respecter. Tout à fait classiquement pourra donc subsister sur le même médicament les différents types de droit de propriété : le droit du titulaire du DPI proprement créé, et les droits des tiers résultant des appropriations consécutives.

.....

### Pour aller plus loin

Retrouvez l'article de Patrick Lowé Gnintedem, ainsi que des contenus complémentaires sur [fellows.rfiea.fr](http://fellows.rfiea.fr)

# Marc Rodwin

[IMÉRA d'Aix-Marseille, 2017-2018]

## PRESCRIPTION OF DRUGS FOR UNAPPROVED USES: WHAT PUBLIC POLICY TO CONTROL IT?

It is a widespread practice in the U.S.A. and Europe for pharmaceutical firms to market drugs off-label, that is, for purposes that the authority granting marketing approval has not found to be safe and effective. Sometimes they do so explicitly and illegally because the expected revenue exceeds potential penalties, while other times they employ marketing strategies that fail to take precautions to avoid off-label sales. In recent years, U.S. pharmaceutical firm settlement agreements for illegal off-label promotion have included Johnson and Johnson (\$2.2 billion for off-label promotion of Risperdal, Invega and Natrecor); Pfizer (\$2.3 billion for off-label promotion of Bextra); and GlaxoSmith Kline (\$3 billion for off-label promotion of Avandia). However, the problem is more complex than it appears.

**In the United States and many European countries, physicians may prescribe drugs off-label: for a different therapeutic purpose, using a different dose or for a different category of patients than that on which the drug was tested to obtain marketing authorization. Physicians—with the manufacturer's encouragement—prescribe off-label much more frequently than is**

**justifiable and risk harming their patients.** Off-label prescribing makes clinical sense if reasonable evidence suggests that the benefit will outweigh the risks, that declining to treat the condition poses even greater dangers than the off-label prescription does, and that there is no adequate alternative therapy. In fact, 70 percent of off-label uses lack significant scientific support. Physicians value the right to prescribe off-label, but it is pharmaceutical firms' incentive to increase sales that drives this practice. More sales means increased profits, so manufacturers have financial incentives to promote off-label use.

### Marc Rodwin

Marc Rodwin est professeur de droit à l'université de Suffolk à Boston, et chercheur au sein du Edmond J. Safra Center for Ethics de l'université d'Harvard. Ses recherches portent sur le droit de la santé, les questions pharmaceutiques et leur politique. Professeur invité dans de nombreuses structures, il a également travaillé pour des commissions gouvernementales et a participé à des comités consultatifs, dont la *Food and Drug Administration*. Il a notamment publié « *Les conflits d'intérêts en médecine : quel avenir pour la santé ? France, États-Unis, Japon* » aux presses de L'EHESP (2014).

In principle, France discourages off-label promotion through contracts that the Comité économique des produits de santé (CEPS) signs with pharmaceutical firms. Those negotiated agreements set reimbursement prices for the national health insurance system and also limit the volume of sales to the number of patients who have the medical indication for which the CEPS authorized reimbursement. Those contracts require that manufacturers pay rebates when their total sales exceed the authorized volume of sales. However, these rebates only reduce the manufacturer's rate of return; it is still profitable to sell products off-label; the rebate requirement has not prevented significant off-label sales. In the U.S., the problem is even worse because there is no regulatory authority that can set prices and reduce reimbursement when sales volumes indicates sales clearly are off-label. Moreover, the First Amendment to the Constitution protects certain off-label promotion as commercial free speech. Today, public policy does not manage off-label prescribing well, and that compromises good medical practice and the ability of the Food & Drug Administration (FDA) / European Medicines Agency (EMA) ability to protect consumers from unsafe and ineffective drugs. Yet typical reform proposals, such as stronger sanctions for illegal promotion, don't eliminate the problem.

### How public policy should manage the off-label drug issue ?

Public policy has three leverages: tracking off-label prescribing, removing economic incentives to sell off-label, evaluating the safety and effectiveness of off-label uses.

**To track off-label prescribing**, physicians should be required to indicate on each prescription the purpose for which the drug is prescribed, recording the



patient's principal diagnostic and symptom codes, gender and age. Third-party payers should condition physician reimbursement on reporting this information. This prescribing data would identify the therapeutic goals of off-label uses and the affected populations. Researchers could then obtain anonymized data from treating physicians to evaluate the safety and effectiveness of these uses. The data also could signal when the FDA/EMA should investigate possible illegal off-label promotion.

Prohibitions on illegal off-label marketing alone are ineffective, because off-label sales are in the drug firms' economic interests; monitoring compliance is difficult; and fines or rebates are too small given that off-label sales can generate billions of dollars in profits. Far more effective would be to **change the economic incentives through new payment rules**. Manufacturers would cease promoting and would even discourage off-label prescribing if it increased their costs but not their revenue. The FDA/EMA grants market exclusivity for new drugs—with resulting monopoly profits—only for approved uses. Allowing firms to earn monopoly profits from off-label prescribing undermines the whole point of FDA/EMA regulation. Therefore, health insurers should reimburse drug firms only for the marginal cost of manufacturing a drug when it is prescribed for off-label uses. Implementing this policy would require

verifying the manufacturers' production costs. The U.S. Medicare program, which requires hospitals to report cost data to determine reimbursement rates, provides a working model. Yet when manufacturers sell drugs in bulk to wholesalers, it is uncertain how much will be prescribed off-label. Therefore, it will be necessary to adjust their compensation after the prescription is filled in order to reduce their income from off-label sale. **The legislature should require manufacturers to deposit their excess payments into a government-supervised fund dedicated to the evaluation of off-label drug use and drug safety.** When a drug's off-label sales exceed a significant threshold, it makes sense to evaluate the safety and efficacy of these unapproved uses. Requiring that manufacturers finance these evaluations is a logical extension of their obligations to monitor the safety of drugs they sell. Money generated from the proposed claw-back of off-label sales revenue could fund the evaluation. Until that reform is adopted, the evaluation should be financed by taxing manufacturers. A national health authority should select and oversee independent researchers to conduct these evaluations.

Economic incentives for firms to sell drugs off-label without controls on physician prescribing are a recipe—nay, a prescription—for trouble. To promote sound medical practice and public health the legislature should remove financial incentives to sell off-label, track off-label prescribing, and evaluate the safety and efficacy of off-label prescriptions.

#### 4 instituts d'études avancées

##### en réseau

IMéRA, IEA d'Aix-Marseille  
Collegium de Lyon  
IEA de Nantes  
IEA de Paris



#### Contactez-nous!

Fondation RFIEA  
Julien Ténédos  
Aurélien Louchart  
contact@rfiea.fr  
01 40 48 65 57

#### Direction éditoriale

Olivier Bouin  
Philippe Rousselot



#### rfiea.fr

54 bd Raspail  
75006 Paris

## Pour aller plus loin

Retrouvez l'interview de Marc Rodwin ainsi que des contenus et références complémentaires sur [fellows.rfiea.fr](http://fellows.rfiea.fr)

## CONFÉRENCE

Raconter l'Europe. Pas celle de l'Union, mais de l'Europe pluriséculaire : ses mémoires brûlantes du XXe siècle, celles d'Homère, d'Athènes, de Rome et de Jérusalem, celles de la Raison et des Lumières, des révolutions et de la colonisation, de Léonard et de Napoléon, de la terre et des paysans, de l'État providence, du capitalisme... Vaste ambition que celle du livre *Europa*, notre histoire (Les Arènes, 2017), dirigé par l'historien **Étienne François**, ancien résident de l'**IEA de Nantes**. L'historien **John Tolan**, l'un des 109 auteurs de l'ouvrage qui narre ces vingt-cinq siècles d'Europe, viendra en compagnie d'Étienne François le 27 mars pour une conférence portant sur ce sujet.

Le 27 mars à 18h.

IEA de Nantes,  
5 allée Jacques Berque,  
44000 Nantes



INSTITUT D'ÉTUDES  
AVANÇÉES DE PARIS

Ceux-ci sont destinés à des chercheurs de toutes nationalités, en poste hors de France. Un appel est ouvert à toutes les thématiques et toutes les disciplines au sein des sciences humaines et sociales, dans le cadre du programme « blanc ». L'autre s'inscrit dans le programme « cerveau, culture et société ». Il s'adresse aux chercheurs désireux de poursuivre un projet de recherche faisant dialoguer neurosciences, sciences cognitives et sciences humaines et sociales.

Date limite de dépôt des dossiers : 3 avril  
2018, 15h

## APPEL

### À CANDIDATURES

L'**IEA de Paris** lance deux appels à candidatures pour des résidences de recherche de 5 ou 10 mois durant l'année universitaire 2019-2020.

## CONFÉRENCE

Dans le cadre de la *Roman Archaeology conference* 2018, qui se tient à Edimbourg du 12 au 15 avril, l'archéologue **Duncan Keenan-Jones**, résident au **Collegium de Lyon** en 2017-2018, co-organise une session intitulée «Water and Urbanism: The Evolving Infrastructure of Rome's Eternal Cities». Celle-ci mettra en lumière la contribution à long terme des infrastructures romaines pour les sociétés futures en Europe et en Méditerranée et la manière dont cet héritage a été entretenu et développé, mais aussi les approches techniques novatrices pour comprendre le débit d'eau et sa gestion, dans le cadre de programmes de recherche transdisciplinaires avec des ingénieurs, archéologues, historiens, etc.

Le 12 avril après-midi à Edimbourg  
Programme détaillé sur le site de la RAC  
<http://romansocietyrac.ac.uk/rac-2018-2>