

Cours, partie V

ENJEUX ÉTHIQUES EN SANTÉ PUBLIQUE

ET EN INDUSTRIE

K. DEMUTH-LABOUZE

karine.demuth-labouze@universite-paris-saclay.fr

I- Éthique et santé publique

- I-1- Santé publique
- I-2- Repères éthiques en santé publique

II- Accès aux innovations thérapeutiques

- II-1- Enjeu éthique
- II-2- Détermination du juste prix des médicaments : 3 conceptions
- II-3- Critères préalables à la négociation
- II-4- Difficultés actuelles
- II-5- Recommandations (Académie de médecine, CCNE...)

III- Enjeux éthiques de l'ingénierie tissulaire

- III-1- Manipulation de tissus humains
 - Collecte, stockage, utilisation
 - Propriété et marchandisation de tissus donnés et modifiés
- III-2- Développement clinique
 - Voie traditionnelle
 - Problématique de l'ingénierie tissulaire
 - Voie des MTI
- III-3- Impact sociétal
 - Justice distributive
 - Longévité et amélioration
 - Identité humaine
 - Économie de la promesse

- **Santé publique (OMS, 1952)**

« La science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé et la vitalité mentale et physique des individus par le moyen d'une action collective »

→ **Tension** entre **santé individuelle** et **action populationnelle**

→ **Santé (OMS, 1946) : existence humaine dans toutes ses dimensions (confinement)**

→ **Dimension holistique** de la santé et de ses déterminants (médicaux, sociaux)

→ Concept « **One Health** » (santé humaine, animale, environnementale)

- **Santé publique, politique de santé, ordre public**

- **XIXème siècle** : politique de réaction aux épidémies et aux dégâts de l'insalubrité
 - Tensions entre **droits des individus** et **intérêt collectif** (loi du 13/04/1850 logement insalubre)
- **Loi du 15/02/1902 relative à la protection de la SP** : **approche hygiéniste et préventive** de la SP (vacciner, déclarer, désinfecter)
 - Composante d'**ordre public** : primauté des droits de la collectivité sur ceux de l'individu
- **Années 1980** : scandale du sang contaminé, encéphalopathie spongiforme bovine, Sida
 - Notion de **sécurité sanitaire** : élargissement des buts traditionnels de la SP
 - « **bien commun** » > liberté de l'individu, du commerce et de l'industrie (**tabac, boissons**)
- **Loi du 9/08/2004 relative à la politique de SP** : définition de la politique de SP
 - **Prévention, accès aux soins, sécurité sanitaire**
- **Loi du 26/01/2016 de modernisation du système de santé** : élargissement du rôle de l'État
 - Stratégie nationale de santé : « **risque santé** »

- **Santé des personnes et des collectivités** : champ médical, économique, social, environnemental
 - **Politiques de santé publique**
 - Numérique (données personnelles de santé)
 - Diversité des groupes dans la population générale (discrimination sans stigmatisation)
 - Prédiction (cible : personne saine et son « risque »)
 - **Construction de comportements individuels et collectifs**
 - Contraintes (confiance / défiance)
Adhésion de l'individu aux politiques de santé publique (liberté d'aller et venir)
Résistances collectives aux projets de santé publique (résistance vaccinale)
 - Incertitude, instabilité, limites du savoir (controverses hydroxychloroquine)
- **Dimension éthique et politique des démarches de SP** : 2 registres de repères éthiques
 - **Plan individuel** : respect de la personne
 - **Plan collectif** : justice, bien commun, intérêt général
 - + transparence de l'information, réciprocité, imputabilité

Respect de la personne et éthique du soin

- **Bioéthique**

- Recherches en biologie et en médecine : **individu**, respect de la personne
- Repères : **bienfaisance, non-malfaisance, autonomie, justice**
- **Protection de la dignité humaine**

- **Applicabilité à la santé publique ?**

- **Contexte collectif** de préservation de la santé pour tous : mise en tension repères bioéthiques
(**politiques de vaccination / consentement éclairé**)
- Enjeux de **performance du système de santé** : mise en tension de la dimension éthique du soin
Objectifs de rentabilité (**T2A / durée séjours hospitaliers**)
Affectation de moyens

- **Nécessité de repères éthiques spécifiques à la santé publique**

- **Aspects sociaux**
- Repères : **justice sociale, solidarité, confiance, intérêt général, bien commun**

Justice, bien commun, intérêt général

- **Liberté individuelle et responsabilité collective**

Respect de l'autonomie de chacun et prévention des csq néfastes de certaines conduites (addictions, rapports sexuels non protégés, conduite dangereuse...)

→ **Politiques coercitives** (prévention *via* interdiction et punition) vs **responsabilisation**

→ Enjeux éthiques : frontière entre informer et persuader, convaincre et contraindre

- **Équité dans l'accès aux ressources**

Meilleure allocation possible des ressources rares (bien-être maximal, efficience du système de santé, équité en santé)

→ **Équité horizontale dans la consommation des soins** : traitement d'égal à égal

→ **Équité verticale dans le financement de la santé** : augmentation du financement avec le revenu, indépendamment du besoin de soin des personnes et de l'utilisation qu'elles font du système

= Fondement de la **solidarité du système de santé : soutenabilité ? (réforme AME ?)**

- **Nature de la santé publique**

Gestion du risque-santé : réglementation + promotion de la santé (poids, tabac, sport, examens de dépistage...)

« Nouvelle moralité séculière » : **limites acceptables / adoption de comportements préventifs ?**

→ **Citoyens acteurs de la santé publique** : « bien commun », processus démocratique, co-construction

→ **États généraux de l'éthique et de la santé publique**

Biothérapies

- **Médicaments biotechnologiques**

- Protéines recombinantes (hormones, facteurs de croissance, Ac monoclonaux...)
- Thérapies par les ARN (vaccins...)
- Médicaments de thérapie innovante (MTI)
 - Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire
 - Médicaments de thérapie cellulaire somatique
 - Médicaments de thérapie génique
 - Médicaments combinés de thérapie innovante

- **50% des nouveaux médicaments**

- **Prix élevé**

- Solvadi® (sofosbuvir), antiviral à action directe (hépatite C chronique) : 42 000 € / cure (2014)
- Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), thérapie génique (amyotrophie spinale) : 1 800 000 € / perfusion
- Cellules CAR-T, immunothérapie (oncologie) : 350 000 € / perfusion

➔ **Question de l'accès pour tous dans un système de santé solidaire**

- **Concilier**

- L'accès à des traitements innovants et la pérennité du système de santé
- Le soutien à l'innovation thérapeutique

- **Fixer un « juste prix » des médicaments**

- **Industriel** : acteur privé à but lucratif
- **Pouvoirs publics** : acteur public
 - Préserver la santé de l'ensemble de la population dans la limite d'une enveloppe budgétaire
 - Obtention de l'innovation pour les patients atteints par les pathologies ciblées
 - Couverture des besoins en soins des autres patients
 - Si équilibre compromis
 - Choix et restrictions dans l'accès aux soins
 - Augmentation des prélèvements obligatoires

- **Conception déontologique (Kant) : valeur inconditionnelle de la vie humaine**
 - Respect des droits de l'homme : droit d'accès aux soins
 - **Limite : économie libérale**
- **Conception essentialiste (Ricardo) : valeur intrinsèque du produit**
 - Rapport coût/bénéfice objectif : valeur d'usage, valeur d'échange
 - **Limite : biens « à double nature » : biens industriels et produits intellectuels**
- **Conception procédurale (Rawls, Habermas) : régularité de la convention entre les parties**
 - Discussion rationnelle débouchant sur un compromis
 - Convention entre industriel et Comité économique des produits de santé (CEPS)
 - **Limite : négociation non équilibrée et librement consentie**

Négociation non équilibrée et librement consentie entre les parties

- **Pouvoir de négociation de l'État : limité**

Difficultés politiques et morales, monopole industrie, associations de malades : **prix fort**

→ Risque de **priorisation** (médicament innovant)

→ Risque de **non-couverture optimale et équitable de l'ensemble des besoins** (autres pathologies)

- **Politique des industriels / médicaments matures**

Baisse significative des prix

→ Moindre intérêt d'exploitation : **moindre sécurité des approvisionnements**

→ Exploitation dans pays où prix élevés : **inégalités**

→ Délocalisation : **pénuries, qualité suboptimale**

- **Contexte international**

- **Service médical rendu (SMR)**

- Bien-fondé du **remboursement par l'Assurance maladie**
- Commission de transparence de la HAS
- **Gravité de l'affection, efficacité, caractère du médicament, place dans la stratégie thérapeutique**
- 4 niveaux (important à insuffisant) → taux de prise en charge (65%, 30%, 15%, non remboursé)

- **Amélioration du service médical rendu (ASMR)**

- Fixation du **prix des médicaments remboursables**
- Commission de transparence de la HAS
- **Bénéfice (éventuel progrès thérapeutique) / traitements disponibles**
- Côté de I à V (progrès majeur à inexistant)

Conflit

- **Efficiences**
- **Meilleur tt pour chacun**

- **Efficiences : bénéfices apportés par rapport à la stratégie de référence / coût**

- Fixation du **prix des médicaments se revendiquant innovants, ASMR I à III, impact significatif / dépenses de l'Assurance maladie**
- Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS
- **Calcul des bénéfices : QALY (année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie)**
- **Calcul des coûts : prix du médicament, dépenses de santé épargnées, pertes de productivité évitées**
- **Bénéfice suffisant / sacrifice collectivité** (seuil de surcoût : 30 000 £ par QALY au RU; absent en France)

II- Accès aux innovations thérapeutiques

II-4- Difficultés actuelles → Vision globale

Recherche et développement	Industrie	Recherche fondamentale Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique		
	Industrie	Évaluation préclinique Évaluation des effets et de la toxicité sur des modèles animaux, cellulaires et informatiques		
	Industrie	Évaluation clinique Évaluation de la sécurité et de l' efficacité chez l'homme (essais cliniques : phases I, II, III)		MTI
Accès au marché	Industrie	AMM (AAC via ANSM, AAP via HAS) Évaluation de la qualité pharmaceutique et du rapport bénéfice/risque Agences du médicament européenne (EMA) et française (ANSM) : efficacité/effets indésirables		MTI
	Industrie	Évaluation par la HAS en vue du remboursement et de la fixation du prix		MTI
	Dépenses Assurance maladie (ONDAM)	CT - Évaluation SMR (important, modéré, faible, insuf) - Évaluation ASMR (majeure, importante, modérée, mineure, inexistante)	CEESP* * MTI, ASMR I à III, impact / dépenses de santé Évaluation médico-économique (efficience)	
	Fixation du taux de remboursement UNCAM (65, 30, 15% selon SMR)	Industrie	Négociation et fixation du prix CEPS et laboratoire (prix facial/net de remise)	MTI
Veille sanitaire et suivi	Pharmacovigilance Suivi de la tolérance en condition réelle d'utilisation	Industrie	Réévaluation Réévaluation du SMR tous les 5 ans	MTI

Industrie pharmaceutique

- **Historique**

- **Contribution au progrès sanitaire et à l'intérêt collectif**
- **Droit des brevets en France** : 1791, exclusion des médicaments de 1844 à 1968
- **Accord sur les ADPIC** (OMC, 1994) : brevet 20 ans + certificat complémentaire 5 ans

- **Évolutions récentes**

- **Concentration** : groupes d'envergure mondiale (Johnson & Johnson, Roche, Pfizer, Bayer, Novartis : 1/4 du marché)
- **Externalisation de la recherche** : start-ups, laboratoires publics (contrats, publications)
- **Financiarisation** : sociétés d'investissement, pratiques boursières (rachat d'actions), stratégies de profit...

- **Conséquences / prix et disponibilité des médicaments**

- **Intégration des investissements** (brevets, start-ups) **dans le prix de vente**
- **Concentration de la propriété intellectuelle** : monopole, oligopole
- **Recul des recherches propres** : ↓ dépenses R&D / marketing, lobbying
- **Nouveaux *business models***
 - spécialisation dans les domaines prometteurs : oncologie > innovation antibactérienne...
 - blockbusters → médicaments de niche, thérapies géniques et cellulaires (MTI) : incertitudes d'évaluation
 - sous traitement du façonnage des médicaments « génériquables » : ruptures d'approvisionnement

MTI : caractère transformant - traitements « one shot »

- **Évaluation clinique, AMM**

- Essais cliniques conventionnels non réalisables

- **Critères réglementaires d'évaluation moins exigeants**

- Besoins thérapeutiques non couverts dans domaines sensibles

- **AMM conditionnelles : AAP et AAC** (études non comparatives, petits effectifs)

- **Évaluation par la CT de la HAS**

- SMR : durée de suivi limitée des études cliniques

- **Incertitude sur le maintien de l'effet** (la guérison) à long terme

- ASMR : absence d'études contrôlées randomisées en double aveugle

- **Incertitude sur le bénéfice réel** du médicament

MTI : caractère transformant - traitements « one shot »

- **Évaluation par la CEESP de la HAS**

- Prise en charge de référence chronique (traitement long et régulier) vs administration unique
 - Ensemble des dépenses tt de référence (horizon temporel ?)
 - Coût acquisition, administration, suivi MTI (durée de l'effet ? Co-traitements ?)
- **Hypothèses nombreuses, incertitude**

- **Négociation et fixation du prix (CEPS, industriel)**

- Incertitudes (qualité des données de preuve, caractéristiques intrinsèques des MTI)
 - **Réévaluation systématique** : études de registres de données de vie réelle (effectivité ?)
- ASMR I à III : prix facial de niveau européen, prix net de remise
 - **Opacité** (prix facial public, prix net confidentiel)

- **Exiger la transparence**

- Mettre en place un « Ségur du médicament » (politique de transparence, explicite des coûts)
- Plafonner les dépenses autorisées au titre du lobbying pour les industries pharmaceutiques
- Évaluer et contrôler les missions des visiteurs médicaux + leur impact sur les prescriptions

- **Renforcer et élargir les compétences de la puissance publique**

- Consolider les bureaux des brevets (effectivité des innovations)
- Consolider les instances publiques d'évaluation médico-économiques
- Développer l'évaluation en vie réelle de l'efficacité des médicaments innovants et coûteux
- Renforcer la robustesse des essais cliniques (critères d'évaluation, bras de comparaison...)
- Relocaliser la production des médicaments passés dans le domaine public (+ stocks de 4 à 6 mois)
- **Créer des entités publiques (ou mixtes) de production de médicaments à but non lucratif**

- **Développer une politique de coopération à l'échelle européenne, voire internationale**

- Qualifier juridiquement certains MTI comme « biens publics mondiaux »
- Négocier les prix des médicaments à l'échelle européenne
- Créer une agence européenne d'analyse économique des produits de santé
- Adopter une géostratégie commune (planification sanitaire et production)

Entités de production de médicaments à but non lucratif

- **Civica Rx (USA)** : union d'un tiers des hôpitaux du pays
 - Vente de plus de 50 médicaments génériques (daptomycine : 200 \$ → 25 \$ l'unité)
 - Production de médicaments génériques : Daraprim® (pyriméthamine), isoprénaline..
 - Conservation de stocks d'urgence (3 à 6 mois)
 - Financement : contrats d'approvisionnement des hôpitaux + fonds caritatifs

- **Hospital Clinic de Barcelone (Espagne)** : CHU
 - Production de cellules CART-T (320 000 € → 90 000 € la perfusion)
(exemption hospitalière, AAP)

- **Médicaments d'ingénierie tissulaire**

- Médicaments de thérapie innovante
- Substituts biologiques utilisés en médecine régénérative (restauration, maintien, amélioration)
- Matériaux : biomatériaux, cellules souches humaines, molécules bioactives

- **Enjeux éthiques**

- Manipulation de tissus humains
- Développement clinique
- Impact sociétal

- **Collecte, stockage et utilisation de cellules et tissus provenant de donneurs humains**
 - **Consentement du donneur** : applications à venir non totalement connues (autonomie, dignité)
 - **Collecte de CS embryonnaires** : statut juridique de l'embryon ? Instrumentalisation (autonomie, dignité)
 - **Biobanques** : publiques, privées, hybrides ? (justice distributive)
 - **Objections morales et religieuses** : utilisation en thérapeutique (ordre public vs liberté individuelle) (autonomie)

- **Propriété et marchandisation de tissus donnés et modifiés**
 - **Droits de propriété**
 - Donneur, patient, parties impliquées dans la production du tissu modifié ?
 - Brevetabilité : technologie, produit ? (justice distributive)
 - **Marchandisation : particularité de l'ingénierie tissulaire**
 - Tissus donnés : non patrimonialité du corps humain (Art 16-1 Code civil)
 - Matériaux marchands : exploitation, coercition (dignité, liberté)

→ **Statut moral des produits de l'ingénierie tissulaire**

- **Consentement des volontaires et patients : incertitudes / complications éventuelles**
 - **Cellules vivantes** : immunogénicité, mutagenèse, différenciation non dirigée
 - **Échafaudages et facteurs bioactifs** : contamination, immunogénicité, cytotoxicité
 - **Complexité des constructions** : variabilité, interactions dynamiques imprévisibles
 - **Irréversibilité du processus de régénération** : accentuation des risques

→ Bienfaisance / non-malfaisance

- **Accès aux innovations thérapeutiques**
 - **Tensions entre intérêt individuel et intérêt collectif**
 - Respect de la personne (éthique du soin)
 - Intérêt général (santé publique)

Essais cliniques : évaluation de la **sécurité** et de l'**efficacité** d'un produit de santé

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Volontaires sains ou malades	Volontaires malades	Volontaires malades	Patients Conditions réelles
Quelques dizaines	Quelques centaines	Plusieurs dizaines de milliers	Millions
Toxicité Dose max tolérée P. pharmacocinétiques	Tolérance Efficacité Dose thérapeutique P. Pharmacocinétiques P. pharmacodynamiques Bénéfice thérapeutique	Intérêt thérapeutique Efficacité Effets indésirables freq. Bénéfice/risque (court-moyen terme)	Pharmacovigilance Effets indésirables rares Complications tardives Biais de prescription
	Essai non comparatif (le plus souvent)	Essai comparatif (contrôlé randomisé en double aveugle)	
Plusieurs semaines	Plusieurs mois à 2 ans	Plusieurs années	Plusieurs années

↑
AMM

III- Enjeux éthiques de l'ingénierie tissulaire

III-2- Développement clinique → Problématique de l'IT

Produits d'ingénierie tissulaire	Essais cliniques
Composants Immunogénicité, contamination, mutagenèse, cytotoxicité	Limite au recrutement de volontaires sains et de patients stables Bienfaisance/non-malfaisance
Nature, taille Évaluation difficile du profil pharmacocinétique Faible pertinence des modèles animaux	Limite à la détermination de la première dose à administrer à l'homme Bienfaisance/non-malfaisance
Interaction avec l'organisme receveur Irréversibilité Implantation, régénération	Impossibilité pour les volontaires de se retirer des essais Autonomie
Acte chirurgical	Difficulté de réalisation d' essais contrôlés randomisés en aveugle Robustesse
Produits personnalisés	Difficulté d'extrapolation des résultats Robustesse
Variabilité de l'environnement Variabilité de la réponse biologique	Difficulté d'extrapolation des résultats Robustesse
Nombre limité de volontaires potentiels	Limitation à la puissance Robustesse

→ **Conflits entre rigueur scientifique et principes éthiques**

Cadre juridique spécifique
(droit de l'Union Européenne)

Marché de l'ensemble des États membres	Usage compassionnel	Exemption hospitalière
Essais cliniques requis Exigences moindres Phase IV renforcée	Essais cliniques non systématiques France : AAC et AAP	Essais cliniques non requis
Marché européen Préparation industrielle	Préparation pour malades particuliers	Conception pour 1 malade Préparation ponctuelle Hôpital Responsabilité exclusive d'1 M

→ **Nouveaux enjeux éthiques**

- **Moindre sécurité** : preuves d'efficacité et de sécurité moins robustes (**bienfaisance / non-malfaisance**)
- **Conflits entre santé publique et compétitivité** (**justice distributive**)
 - AMM centralisée (tous les patients européens), exemption hospitalière (accessibilité limitée)
 - Coûts des essais cliniques

- **Justice distributive**

- **Accessibilité** : disparités socio-économiques en matière de santé (ASMR insuffisant)
- **Allocation des ressources** (recherche) : fruits futurs de l'innovation vs soins présents

→ **Soutenabilité du système de santé solidaire ?**

- **Longévité et amélioration**

- **Prolongation de la durée moyenne de la vie humaine**
 - Vieillesse : maladie ou période naturelle de la vie ?
 - Longévité : socialement souhaitable ?
- **Disponibilité en tissus** : influence sur les normes sociales (alternative à la GPA, ectogenèse...)
- **Amélioration** (fins esthétiques, capacités physiques ou cognitives) : inégalités

→ **Finalité de la médecine ?**

→ **Pertinence des développements technoscientifiques ?**

- **Identité humaine**

- Brouillage des frontières entre naturel et artificiel, sujet et objet, humain et non-humain
- Conception de l'humanité, perception de soi et d'autrui

→ **Concept de dignité ?**

- **Économie de la promesse (technoscientifique)**

- Registre performatif, anticipation prédictive
- Vision réductrice des sciences

→ **Nature et finalité de la science ?**

- AAC : autorisation d'accès compassionnel
- AAP : autorisation d'accès précoce
- ADPIC : aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
- AME : aide médicale de l'Etat
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ASMR : amélioration du service médical rendu
- CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique (HAS)
- CEPS : Comité économique des produits de santé
- CT : Commission de la transparence (HAS)
- HAS : Haute autorité de santé
- LEEM : Les entreprises du médicament
- MTI : médicaments de thérapie innovante
- OMC : Organisation mondiale du commerce
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- ONDAM : objectif national de dépenses d'assurance maladie
- QALY : *quality-adjusted life year*
- SMR : service médical rendu
- T2A : tarification à l'activité
- UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie