



PRIX DES MÉDICAMENTS : UNE MENACE POUR L'ACCÈS AUX SOINS

Enquête sur le pembrolizumab (Keytruda®), traitement emblématique des dérives d'un modèle pharmaceutique insoutenable



UFC-QUE CHOISIR
Service des études



UFC-QUE CHOISIR

L'UFC-Que Choisir dispose d'un réseau de 135 associations locales réparties sur tout le territoire, qui accompagne les consommateurs dans la résolution de 100 000 litiges chaque année. Ses 140 salariés, basés au siège à Paris, publient des articles et enquêtes pour le magazine et le site internet « Que Choisir », conduisent des tests comparatifs, lancent des actions en justice, et réalisent des études économiques et des actions de plaidoyer pour éclairer et œuvrer à des décisions permettant de rendre accessible à tous une consommation plus sobre et responsable.

www.quechoisir.org

Editeur : UFC-Que Choisir

Les informations contenues dans ce document correspondent à une analyse à jour à la date de clôture de la rédaction en juin 2025.

Ce document est soumis aux droits d'auteur mais peut être utilisé librement à des fins de campagne, d'éducation et de recherche moyennant mention complète de la source. Pour copie dans toute autre circonstance, réutilisation dans d'autres publications, traduction ou adaptation, une permission doit être accordée et des frais peuvent être demandés.

Contact : relationspresse@quechoisir.org

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE	1
SIGLES ET ACRONYMES	2
1. INTRODUCTION	3
1.1. un marché pharmaceutique en forte croissance	3
1.2. Le cas Keytruda® (pembrolizumab) : promesse médicale, succès commercial et coûts pour notre système de santé	7
1.3. Objet de l'étude	8
2. PEMBROLIZUMAB – UNE HISTOIRE DE HASARDS ET D'ARGENT	9
3. LE PROCESSUS D'ACCÈS AU MARCHÉ FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS	15
3.1. Étape 1 – Les essais cliniques, faire preuve de l'intérêt et de la valeur des nouveaux médicaments	15
3.2. Étape 2 – L'Autorisation de Mise sur le Marché à l'Agence européenne des Médicaments 15	
3.3. Étape 3 – L'évaluation de la valeur des médicaments à la Haute Autorité de Santé	16
3.4. Étape 4 – La négociation des prix des traitements au CEPS	16
3.5. Étape transversale – l'accès précoce	19
4. EN FRANCE, UN DÉPLOIEMENT CLINIQUE RAPIDE ET CONTINU DU PEMBROLIZUMAB	20
5. PRIX DU PEMBROLIZUMAB, EXORBITANT ET OPAQUE	24
6. LE PEMBROLIZUMAB ET LES TRAITEMENTS ONÉREUX CONTRE LES TRAITEMENTS ESSENTIELS HORS BREVETS	29
7. CONCLUSION	33
8. DEMANDES	36
9. BIBLIOGRAPHIE	38
10. BASE DE DONNÉES	41

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE

Le pembrolizumab, commercialisé sous le nom de Keytruda®, incarne de manière emblématique les tensions contemporaines entre progrès thérapeutique, logiques industrielles et soutenabilité de notre système de santé. Présenté comme une avancée majeure dans le traitement du cancer, ce médicament d'immunothérapie – qui mobilise les défenses immunitaires du patient pour combattre les cellules tumorales – s'est rapidement imposé comme un succès clinique et commercial mondial. En France, il est devenu le traitement le plus coûteux pour l'assurance maladie, avec plus de 2 milliards d'euros de dépenses en 2024.

À partir de ce traitement, cette étude propose une analyse approfondie des mécanismes qui structurent l'économie du médicament : de la recherche fondamentale à la mise sur le marché, en passant par les autorisations, évaluations, négociations tarifaires, et stratégies industrielles. Elle met en lumière la façon dont un traitement développé dans un contexte de promesse scientifique a vu son usage s'élargir progressivement, tout en conservant une tarification opaque et élevée, déconnectée des coûts de production ou de recherche.

L'étude s'interroge sur le manque de transparence dans la fixation des prix, les effets budgétaires de ces traitements coûteux, et leurs conséquences concrètes : augmentation rapide et constante des dépenses en médicament, déstabilisation du marché des génériques et risques accrus de pénuries, arbitrages politiques favorisant les médicaments nouveaux et onéreux au détriment des traitements essentiels. Elle montre que derrière les chiffres et procédures, c'est l'accès pérenne aux soins qui est en jeu, aujourd'hui comme demain.

Dans un contexte où le modèle économique du médicament atteint ses limites, l'UFC-Que Choisir appelle à une réforme structurelle : transparence sur les prix réels, négociation européenne, activation des outils juridiques comme la licence d'office, et soutien à la production des médicaments essentiels.

SIGLES ET ACRONYMES

AEM : Agence Européenne des Médicaments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BMS : Bristol-Myers Squibb (*entreprise pharmaceutique*)

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

GEMME : Association GENérique Même MEDicament

GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation Statistique

INCa : Institut national du cancer

LEEM : Les Entreprises du Médicament (*Groupe d'intérêt français pour l'industrie pharmaceutique*)

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

SMR : Service Médical Rendu

1. INTRODUCTION

Les avancées thérapeutiques récentes, en particulier en cancérologie, ont profondément modifié les perspectives de prise en charge des pathologies graves et mortelles. Mais ces progrès s'accompagnent d'une hausse continue des dépenses en médicaments remboursables, qui ont augmenté de plus de 10 milliards d'euros entre 2013 et 2023. Cette évolution fait émerger une question centrale pour notre système de santé : comment articuler innovation médicale, accès équitable aux traitements et soutenabilité financière ?

Ce dilemme est particulièrement aigu dans le cas des nouveaux médicaments, souvent très onéreux, issus de logiques industrielles, financières et commerciales mondialisées. La montée des prix, l'extension des indications et la chronicisation des maladies concernées fragilisent les équilibres budgétaires publics et mettent à l'épreuve la capacité du système à assurer un accès équitable et pérenne à l'innovation pour l'ensemble des patients.

1.1. UN MARCHÉ PHARMACEUTIQUE EN FORTE CROISSANCE

Les nouveaux médicaments sur des maladies rares et ultra-rares (souvent des thérapies

géniques) voient leurs prix fixés à des montants pouvant se compter en millions de dollars l'injection (certes unique) pour un seul patient. C'est le cas du Zolgensma® dans l'amyotrophie spinale (1 945 000 euros) ou de l'Upstaza® dans le traitement du déficit en décarboxylase d'acide L-aminés aromatique¹ (3 500 000 euros). Des thérapies cellulaires et géniques dans le champ des cancers voient leur prix osciller entre 300 000 et 400 000 euros par patient – toujours sur une injection unique (les thérapies CAR-T). Enfin, des médicaments dits d'immunothérapies², qui sont utilisés cette fois sur des temps longs, ont des prix unitaires qui se comptent en milliers d'euros par mois, mais dont l'usage sur plusieurs mois, voire années, fait que ces traitements cotent plusieurs dizaines de milliers d'euros par an et par patient. C'est par exemple le cas du daratumumab (Darzalex®), de l'ipilimumab (Yervoy®) ou du nivolumab (Opdivo®).

En France, ces traitements sont pris en charge à l'hôpital via la « liste en sus » - liste dédiée au financement des traitements onéreux. Dès qu'un médicament y est inscrit, il n'est plus financé sur le budget des hôpitaux, mais directement par l'Assurance maladie. Ce faisant, cette liste est un indicateur précieux du coût de l'innovation³ pharmaceutique dans notre système de santé. Or, elle représente une part croissante

¹ Il s'agit d'une maladie rare et grave qui touche le cerveau et le métabolisme. Elle est causée par un problème génétique et empêche le corps de produire correctement certaines substances importantes pour le fonctionnement du cerveau, comme la dopamine, la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline. Les enfants atteints présentent souvent très tôt une faiblesse musculaire, des mouvements anormaux (comme des yeux qui bougent de façon involontaire ou des postures étranges) ou encore un retard dans leur développement.

² Médicaments qui ne visent pas directement la tumeur mais agissent sur le système immunitaire de la personne malade pour que celui-ci lutte plus efficacement contre la maladie.

³ Dans cette étude, nous évitons de parler de traitements innovants, champ lexical promu par l'industrie, empreinte d'une dimension marketing. De nombreux traitements nouveaux ne sont pas innovants, et ne représentent que des améliorations marginales ou incrémentales par rapport aux traitements existants. Nous privilégions donc le terme de médicaments

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

des dépenses en médicaments sur les 10 dernières années. Entre 2022 et 2023, ses coûts ont augmenté de 11,4 %.

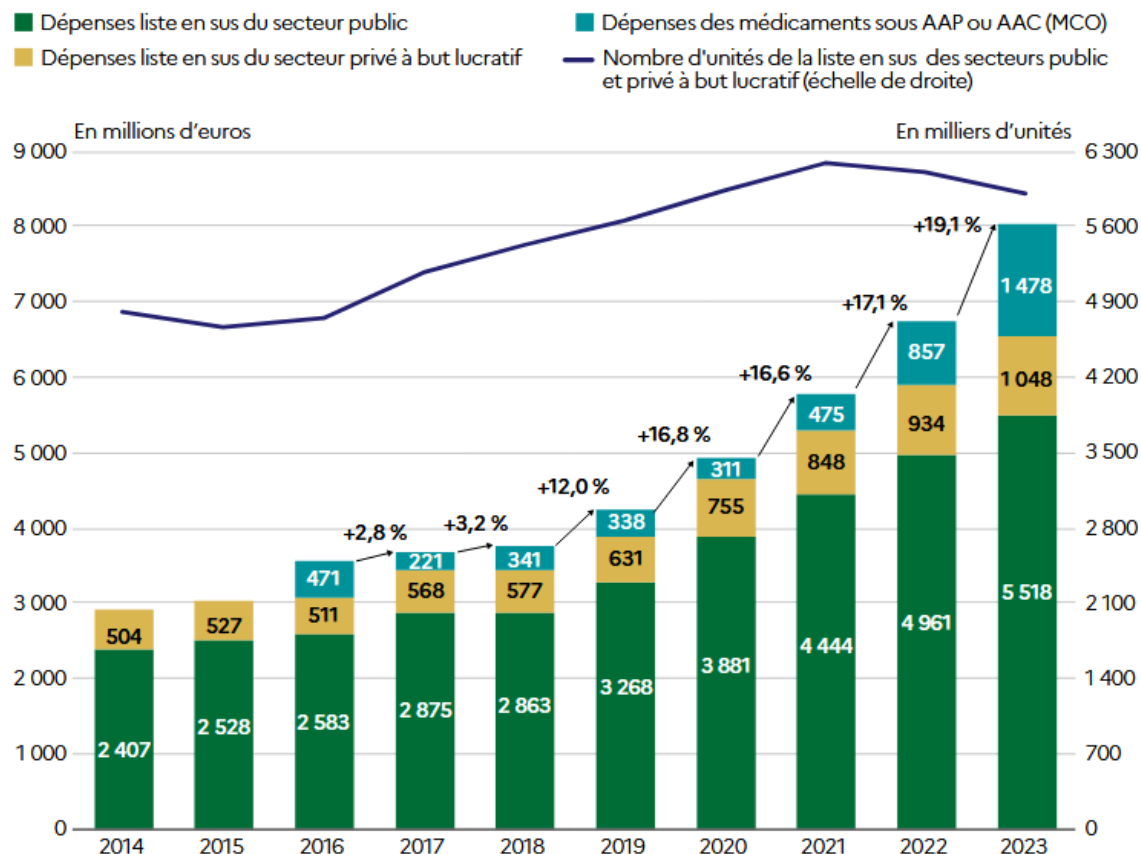
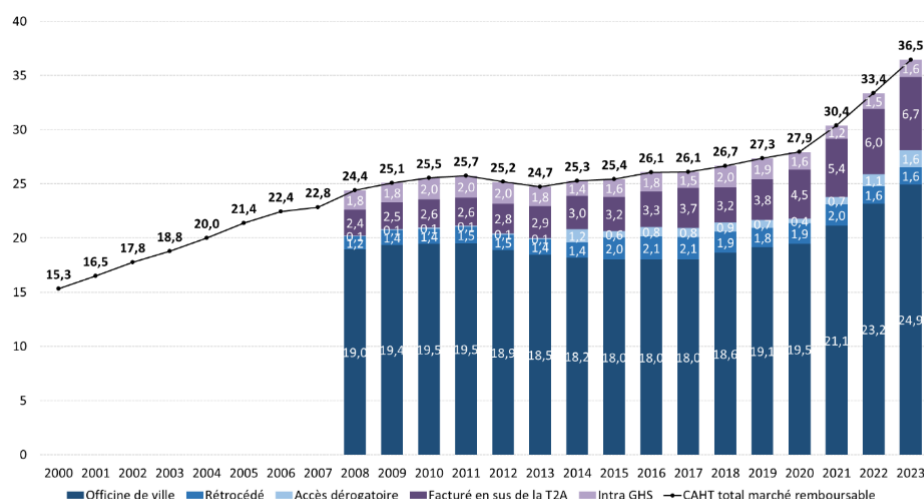


FIGURE 1- DÉPENSES ET UNITÉS ADMINISTRÉES POUR LE MÉDICAMENT DANS LA LISTE EN SUS ET DÉPENSES DE MÉDICAMENTS EN AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE (AAP) OU D'ACCÈS COMPASSIONNEL (AAC) DEPUIS 2013, SOURCE DREES - LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ EN 2023, ÉDITION 2025, FICHE 21.

nouveaux, qui ne présume donc pas de leur caractère innovant.



Champ : France métropolitaine

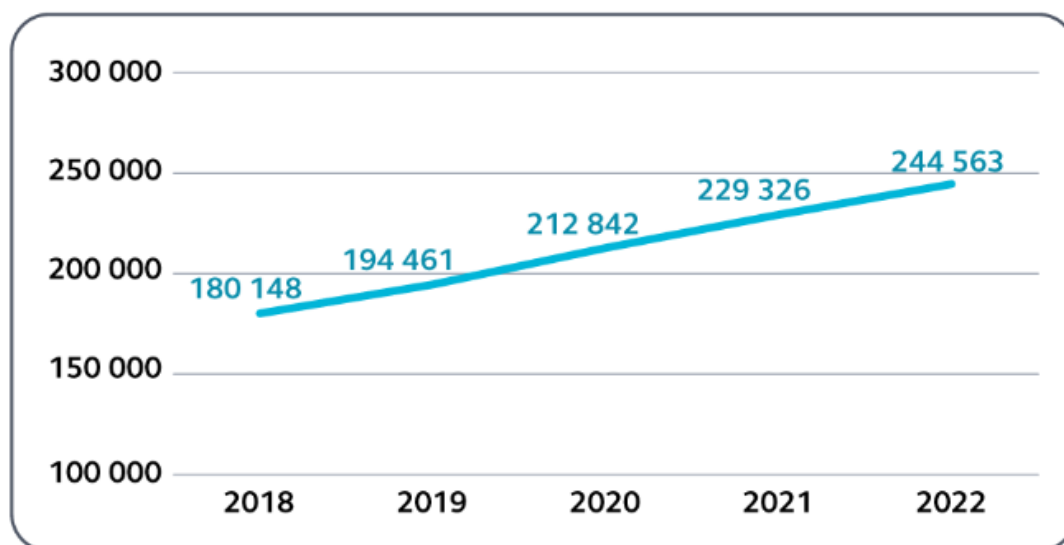
Source : Données GERS- marché ville à fin décembre 2023, déclarations des entreprises et achats des établissements pour l'hôpital, exploitation CEPS.

FIGURE 2 - RÉPARTITION DES VENTES EN PRIX FABRICANT HORS TAXES (PFHT) DES MÉDICAMENTS PRIS EN CHARGE DEPUIS 2000. RAPPORT D'ACTIVITÉ DU CEPS POUR 2023, PUBLIÉ EN 2025].

Cette croissance soulève une problématique de soutenabilité, notamment en période de restrictions budgétaires. Déjà en 2014, alors que les dépenses en santé étaient de 10 milliards inférieurs à celles de 2023, l'État français avait mis en place un dispositif de rationnement pour le sofosbuvir (Sovaldi®), traitement contre l'hépatite C commercialisé à plus de 40 000 euros la cure. En effet, près de 230 000 personnes vivaient alors avec le virus. Si tout le monde avait été mis sous traitement dès la commercialisation de cet antiviral, la dépense occasionnée, de près de 10 milliards d'euros, aurait mis brutalement le système de santé en tension (Maguet, 2020). L'État français a donc organisé un échelonnage de l'accès dans le temps, en fixant des critères d'accès liés à l'état de santé. Autrement dit, il fallait voir son état de santé se dégrader pour espérer pouvoir se faire soigner.

Le sofosbuvir permettait la guérison en trois mois – et dessinait la perspective de la fin de

l'épidémie en France et dans le monde, et d'une dépense alors nécessairement décroissante. À l'inverse, pour le cancer, la population concernée est croissante. On estime à 433 000 le nombre de nouveaux cas de cancer en 2023 en France, soit deux fois plus que dans les années 1990 (Lapôtre-Ledoux et al., 2023). Par ailleurs, si les nouveaux traitements anticancéreux peuvent avoir une visée curative, ils peuvent aussi viser à vivre avec la maladie de manière chronique, ou même être prescrits en prévention d'une éventuelle rechute. Aussi, entre l'augmentation des coûts liés aux nouveaux traitements et celle de la population concernée, le marché des anticancéreux est en croissance rapide. En 2022, 244 563 patients ont reçu un médicament anticancéreux dit « innovant » (thérapies ciblées, hormonothérapies, immunothérapies), soit des traitements jugés onéreux ou exorbitants, selon l'INCa et la Cour des comptes.



Note de lecture : Un patient peut avoir reçu plusieurs médicaments. Le champ inclut les médicaments anti-cancéreux de la liste en sus (thérapies ciblées, hormonothérapie, immunothérapie, chimiothérapies).

Source : INCa

FIGURE 3 - ÉVOLUTIONS DU NOMBRE DE PATIENTS AYANT REÇU UN MÉDICAMENT ANTICANCÉREUX INNOVANT, SOURCE INCA ET COUR DES COMPTES

Dès 2017, la Cour des comptes alertait les pouvoirs publics sur cette évolution :

« En oncologie, le développement des immunothérapies, qui devrait s'accélérer dans les années à venir, marque un tournant thérapeutique majeur susceptible de peser sur la situation financière de l'assurance maladie »

Cour des comptes, 2017

En 2024, la même institution renouvelle ses inquiétudes :

« Les dépenses en matière de traitements anticancéreux, déjà élevées, sont en progression constante, ce qui pose la question de leur soutenabilité pour les finances publiques »

Cour des comptes, 2024

La Cour évoque en outre dans ce nouveau rapport le cas particulier d'un de ces médicaments, le pembrolizumab (nom commercial Keytruda®) :

« Le pembrolizumab, molécule parmi les plus utilisées pour les mélanomes ou pour certains cancers bronchiques, a été dispensé en 2016 à 1 267 patients au titre de sa première indication et à 48 156 patients au titre de 22 autres indications en 2023. [...] Il atteint 72 000 € par patient et par an pour le pembrolizumab. »

Cour des comptes, 2024

1.2. LE CAS KEYTRUDA® (PEMBROLIZUMAB) : PROMESSE MÉDICALE, SUCCÈS COMMERCIAL ET COÛTS POUR NOTRE SYSTÈME DE SANTÉ

Le pembrolizumab est un médicament qui aide le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses. Il inhibe la protéine PD-1, qui freine normalement l'action des lymphocytes T contre les tumeurs. En bloquant ce frein, il renforce la réponse immunitaire contre le cancer.

Ce médicament appartient à la classe des immunothérapies, qui vise à mobiliser le système immunitaire pour combattre le cancer. Cette approche s'est imposée dans les années 2010 après de premiers succès cliniques. En 2013, la revue *Science* désigne même l'immunothérapie « avancée de l'année », citant les traitements

anti-PD1 comme le pembrolizumab. L'article évoque alors les promesses thérapeutiques issues d'essais encore précoces.

Sur le plan économique, cette promesse a été tenue. Le pembrolizumab obtient une première autorisation de mise sur le marché aux États-Unis le 4 septembre 2014 (Merck, 2014). Dix ans plus tard, il est le médicament non générique le plus vendu au monde en chiffre d'affaires (Chauvot et Les Échos, 2023). En 2024, il génère à lui seul près de 30 milliards de dollars pour MSD (Merck Sharp and Dohme), soit 46 % du chiffre d'affaires global du groupe, estimé à 64,2 milliards. Entre 2014 et 2024, il a rapporté plus de 131 milliards de dollars.

TABLEAU 1 VENTES EN MILLIONS DE DOLLARS, 2014 - 2024⁴

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pembrolizumab	55	566	1402	3809	7171	11084	14380	17186	20937	25011	29482	131083

Ce médicament est un véritable « blockbuster ». Dans l'industrie pharmaceutique, ce terme désigne un traitement générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires annuel,

généralement à l'échelle internationale. Le pembrolizumab atteint même ce statut... uniquement en France. Depuis 2022, ses ventes y dépassent le milliard d'euros chaque année.

TABLEAU 2 VENTE DE PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) EN FRANCE, VIA LA LISTE EN SUS. SOURCE ATIH⁵

Libellé	2020	2021	2022	2023	2024
KEYTRUDA 50MG PERF FL 15ML	207 095	19 823	NA	NA	0
KEYTRUDA 25MG/ML PERF FL4ML	643 633 317	949 112 507	1 129 827 832	1 289 449 585	1 474 814 302

⁴ Sources – Rapports financiers annuels <https://www.merck.com/investor-relations/financial-information/>
⁵ Médicaments et DM, Synthèses nationales annuelles <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

À cela s'ajoutent les ventes de ce produit en accès dérogatoires (accès précoces ou compassionnels). Le GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation Statistique - groupement d'intérêt économique créé par les entreprises de l'industrie pharmaceutique) estime à 1,889 milliard d'euros les dépenses liées à la molécule en 2023, et 2,114 milliards en 2024.

Selon le CEPS – Comité économique des Produits de Santé, soit le Comité qui négocie et gouverne les prix des traitements et l'économie du médicament dans notre système de santé, le marché des médicaments remboursables représentait 36,5 milliards d'euros en 2023 (CEPS, 2024). Le pembrolizumab, à lui seul, y pèse donc pour 5,2 %. Le marché français représente 8,4 % des revenus mondiaux du traitement. Et cette dépense pourrait s'installer durablement, puisque ce traitement reste, en Europe, sous brevet (et donc sous monopole d'exploitation) au moins jusqu'en 2031⁶.

1.3. OBJET DE L'ÉTUDE

La présente étude se penche sur le pembrolizumab, à la fois comme traitement emblématique des immunothérapies anticancéreuses et comme révélateur des tensions économiques et politiques qui entourent le prix des médicaments, l'accès aux soins et la soutenabilité du système de santé. En retraçant son parcours, de la recherche fondamentale à sa mise sur le marché, elle propose une lecture critique des mécanismes qui structurent l'économie du médicament.

Il ne s'agit pas seulement d'analyser les logiques industrielles, financières ou réglementaires, ni de critiquer ce traitement en lui-même, dont l'intérêt thérapeutique semble manifeste. Il s'agit en revanche de comprendre comment les dynamiques façonnent, très concrètement, l'accès aux soins pour les personnes malades. Car derrière les chiffres de ventes et les négociations tarifaires, c'est bien l'avenir de notre modèle solidaire qui se joue, ainsi que la capacité du système à garantir, pour toutes et tous, un accès aux traitements les plus innovants. Dans une économie pharmaceutique dominée par des logiques marchandes, cette étude entend replacer au centre les personnes malades et usagères du système de santé et questionner les choix politiques qui déterminent l'équité d'accès, tant à l'innovation thérapeutique, qu'aux médicaments de base.

⁶ Annual report for the fiscal year ended December 31, 2024 – publié en 2025

2. PEMBROLIZUMAB – UNE HISTOIRE DE HASARDS ET D'ARGENT

En 2013, la revue *Science* désigne les immunothérapies contre le cancer comme l'avancée scientifique de l'année. Cette reconnaissance s'appuie sur plusieurs essais cliniques prometteurs qui ouvrent de nouvelles perspectives pour soigner le cancer. Ces avancées reposent sur des années de recherche fondamentale, menée à la fois dans le secteur public et privé, pour comprendre comment mobiliser le système immunitaire contre les cellules cancéreuses (Pardoll, 2014).

De manière un peu inattendue, le pembrolizumab apparaît à la marge de ce champ scientifique, comme le raconte un article du magazine *Forbes* (Shaywitz, 2017), dont cette partie de l'étude s'inspire largement. Les premières recherches à l'origine de ce médicament ciblaient bien la protéine PD-1, contre laquelle il agit, mais dans une optique totalement différente : il s'agissait alors de stimuler cette protéine, et non de la bloquer, afin de traiter des maladies auto-immunes (dans lesquelles le système immunitaire attaque les tissus sains du corps).

Ces travaux ont commencé en 2003 dans l'entreprise pharmaceutique néerlandaise Organon, dans le cadre d'un programme de recherche consacré à la protéine PD-1. Bien que les chercheurs n'aient pas trouvé de composés capables de l'activer, ils ont en revanche identifié

d'excellents inhibiteurs – dont le pembrolizumab. Il a alors fallu réfléchir à ce que l'on pouvait faire avec ces inhibiteurs (appelés anti-PD-1). Plusieurs pistes ont été envisagées : les utiliser comme antiviraux, pour renforcer l'effet des vaccins, ou encore comme traitements potentiels contre le cancer.

C'est cette dernière orientation qui est finalement retenue. Mais alors que l'équipe monte le projet pour développer le pembrolizumab comme médicament, l'entreprise Organon se fait racheter par Schering Plough en 2007 pour 14,5 milliards de dollars (Challenges, 2007). Schering Plough cherche par cette opération à densifier son portefeuille de recherche. Cette même entreprise est fusionnée à son tour avec Merck en 2009 (Bliman et Les Échos, 2009), pour un montant de l'opération estimé à 41,1 milliards de dollars. Là encore, il s'agit de densifier le portefeuille de projets de recherche et développement. Cette succession de rachats, et les nouvelles priorisations en conséquence freinent le développement du traitement, au point de mettre le programme en suspens... jusqu'à un basculement en 2010.

Alors que le champ des immunothérapies contre le cancer était considéré comme risqué et incertain, 2010 représente une rupture. Une entreprise pharmaceutique rivale - BMS (*Bristol-Myers Squibb*) publie dans le *New England Journal of Medicine*, revue médicale de référence à l'échelle internationale, les résultats positifs d'un essai de phase 3⁷ pour une autre immunothérapie, l'ipilimumab (qui deviendra le Yervoy®), dans le traitement de mélanomes⁸ réfractaires.

⁷ Essai randomisé, avec un bras présentant une immunothérapie, contre un bras standard de soin.

⁸ Le mélanome est un cancer de la peau.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

Dans le même temps, le nivolumab (qui deviendra l'Opdivo®, aussi commercialisé par BMS), un autre traitement anti-PD1 montrait de même des résultats positifs sur les essais précoces. Les immunothérapies, et le rationnel scientifique associé, alors plutôt de l'ordre de la recherche fondamentale, se muent en promesses scientifiques et médicales.

Considérant ces succès et donc les perspectives marchandes associées, Merck réactive la recherche sur le pembrolizumab et le priorise de nouveau. De premiers essais sont menés dans le mélanome, cancer pour lequel il semble identifié qu'il répond favorablement aux immunothérapies, dont l'essai Keynote-001 initié en janvier 2011 (Kang et al., 2017). Cet essai permet de commencer à construire une promesse scientifique et thérapeutique autant qu'un rationnel scientifique, et de là d'obtenir la reconnaissance de *Breakthrough Therapy*⁹ par l'administration américaine du médicament¹⁰. Cette reconnaissance organise pour les traitements prometteurs et visant un besoin en santé non couvert un processus d'accès accéléré au marché. Peu de temps après, la première autorisation de mise sur le marché suivra, en septembre 2014, soit moins 4 ans après le lancement des premiers essais cliniques sur cette thérapie.

Cette première partie de l'histoire de la recherche sur le pembrolizumab est déjà riche d'enseignements.

D'abord, elle se distingue des histoires les plus courantes quant au développement linéaire du médicament, qui viennent souvent de la

recherche publique et académique, avant d'être développé par une biotech se finançant par les marchés financiers par la promesse de revenus futurs, et qui elle-même se fait racheter par une grande entreprise au moment de la mise sur le marché (Doganova, 2015 ; Gaudillière, 2015 ; Roy, 2017). Ici, quand bien même la recherche publique a été déterminante sur le développement du champ des immunothérapies, la recherche visant spécifiquement le pembrolizumab est essentiellement assumée directement par des acteurs privés déjà d'envergure, et non par une biotech centrée sur un produit.

Pour autant, on y retrouve tout de même des stratégies et des mécaniques financières propres au financement de l'innovation pharmaceutique, qui vont impacter directement les conditions d'accès au marché français, les équilibres financiers de notre système de santé, et donc l'accès aux soins et aux médicaments pour les usagers.

Le pembrolizumab est le fruit d'un enchaînement de circonstances, combiné à la vision stratégique et à l'anticipation de certains acteurs. Mais il n'existe pas uniquement grâce à l'initiative privée. Son développement s'inscrit aussi dans le champ en plein essor des immunothérapies, fortement soutenu par le monde académique. De nombreuses universités et centres hospitaliers, en France comme à l'international, ont largement investi ce domaine, notamment en recherche fondamentale, à un moment où les incertitudes scientifiques étaient encore très fortes (Pardoll, 2014). L'ipilimumab, première immunothérapie à obtenir une autorisation de mise sur le marché, bien qu'il soit commercialisé

⁹ Qualification administrative états-unienne que l'on pourrait traduire par traitement de rupture

¹⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA)

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

par BMS via un accord de licence, trouve ses origines dans la recherche publique (Abhyankar, 2018 ; Cancer Research Laboratory). Les investissements académiques ont ainsi joué un rôle central dans l'histoire du pembrolizumab, en préparant le terrain à des décisions publiques et privées qui ont permis sa mise à disposition des patients. Pourtant, cette contribution essentielle de la recherche publique est souvent absente des débats sur le prix et l'accès aux médicaments. Tout est discuté comme si seuls les industriels supportaient les coûts de la recherche et du développement. Ce n'est pas le cas.

Ensuite, le pembrolizumab appartient aux portefeuilles d'entreprises qui se font successivement racheter, comme une forme d'externalisation de la recherche. Ici, les rachats se comptent en dizaines de milliards de dollars. Ils visent à acquérir des titres de propriété intellectuelle, des brevets sur des médicaments prometteurs dont la valeur est déterminée par l'anticipation des revenus futurs associés (Birch et Muniesa, 2020 ; Kang, 2020). De là, de tels investissements financiers, supposent des retours sur investissement significatifs, largement réalisés dans le cas du pembrolizumab, qui passent alors par le prix (Cassier, 2023). Au total, le public, les citoyens et patients, payent deux fois les médicaments, d'abord pour le développement et la recherche fondamentale, lorsque celle-ci est le plus risquée, ensuite lorsqu'il s'agit d'acquérir ses traitements (certes via le système de santé socialisé), en rémunérant en plus toutes les opérations financières attachées (Mazzucato, 2014 ; Roy et King, 2016).

Dans cette histoire, le pembrolizumab est d'abord développé pour certaines formes de

mélanomes, et obtient les premières autorisations de mise sur le marché pour cette indication restrictive. C'est un argument souvent avancé pour expliquer, ou tout au moins justifier les prix élevés des nouveaux anticancéreux : ils visent des indications très spécifiques. Le sociologue Pierre-André Juven défend même une « orphélisation » des cancers, via des catégorisations toujours plus précises, qui représenterait une opportunité économique pour les industriels (Juven, 2019). Aux « blockbusters » succèdent les « nichebuster », qui consistent à compenser un marché restreint par un prix élevé, afin d'extraire de la valeur malgré le faible volume de prescriptions (Formindep, 2017 ; Montalban, 2011).

Mais, pour le pembrolizumab (et pour beaucoup d'autres traitements nouveaux contre le cancer d'ailleurs), cet argument ne tient qu'un temps. En effet, s'il y a effectivement une première indication, souvent pour des cancers réfractaires, d'autres essais cliniques viennent élargir les indications.

Au total, au moment de la rédaction de cette étude, en 2025, l'Agence européenne des Médicaments recense plus de 13 formes de cancer concernés par ce traitement, soit comme traitement du cancer en lui-même, soit comme traitement adjuvant (qui vise à prévenir la réapparition du cancer), à l'image du mélanome, du cancer du poumon, du cancer de l'œsophage ou du cancer du col de l'utérus.

Sur la base de ces autorisations de mise sur le marché européennes, les médicaments sont ensuite intégrés aux systèmes de santé nationaux. Avant de continuer cette étude, il apparaît donc nécessaire de faire un point rapide sur le processus d'accès au marché d'un médicament en

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

Europe et en France, dont la compréhension précise est nécessaire pour la suite de cette analyse.

Zolgensma® : De la recherche publique et des financements associatifs français à la valorisation financière extrême du traitement d'une maladie rare

Le Zolgensma®, longtemps présenté comme le « médicament le plus cher du monde » (2,125 millions de dollars aux États-Unis, 1,945 million d'euros en France), illustre de manière caricaturale les dérives potentielles d'une innovation biomédicale issue de la recherche publique lorsqu'elle est captée par des logiques financières.

Ce traitement vise une maladie génétique rare, l'amyotrophie spinale, qui touche principalement les nourrissons et les jeunes enfants, provoquant une faiblesse musculaire progressive pouvant les empêcher de s'asseoir, de marcher, de respirer ou de s'alimenter, et entraînant un risque élevé de décès précoce dans ses formes les plus sévères.

L'origine scientifique de cette thérapie génique remonte à des travaux fondamentaux menés dès 1995 par l'équipe de Judith Melki à l'hôpital Necker à Paris, et ayant bénéficié de financements de l'Inserm. Aux États-Unis, le NIH a aussi investi plus de 500 millions de dollars dans les recherches sur l'amyotrophie spinale, dont plus de 100 millions sont allés à des chercheurs étroitement liés à Avexis, la biotech à l'origine du Zolgensma®. L'ensemble de ces travaux ont aussi bénéficié de financements caritatifs, notamment issus du Téléthon en France.

En 2018, avant la mise sur le marché de ce traitement, Avexis est rachetée par Novartis pour 8,7 milliards de dollars – une valorisation astronomique, motivée par le potentiel commercial d'un traitement ciblant pourtant une maladie extrêmement rare. Ce rachat s'accompagne d'une prime de 90 % sur le cours boursier d'Avexis. Dès lors, le prix du Zolgensma® s'explique non par les coûts réels de R&D ou de production – qui restent confidentiels – mais par la nécessité pour Novartis de rentabiliser cet investissement massif.

Les justifications médico-économiques avancées sont fondées sur des comparaisons avec le coût d'un traitement chronique par Spinraza®. Or, déjà avant le Zolgensma®, ce traitement avait lui-même fait l'objet de controverses sur son prix, 500.000 euros la première année puis 250.000 euros par an ensuite. Ce mode de valorisation entretient une logique inflationniste où le prix élevé d'un médicament sert de référence pour en légitimer un autre encore plus onéreux – au détriment de l'accessibilité et de la soutenabilité du système de santé.

Ces niveaux de prix ont produit des tensions dans les systèmes de santé. En France, le prix de ce traitement force à des évolutions législatives et réglementaires sur les modalités de prise en charge dans le temps de ces traitements. En Belgique en 2019, un cas particulièrement médiatisé à indigné l'opinion publique, celui de la jeune Pia : ses parents ont organisé une collecte pour pouvoir payer ce traitement alors que celui-ci n'était pas pris en charge par le système de santé Belge. De là, pour tenter de contrer cette polémique, le laboratoire Novartis a proposé 100 traitements

disponibles gratuitement par tirage au sort. Cette loterie a été dénoncée par de très nombreux acteurs politiques et associatifs, à l'image de l'AFM Téléthon qui s'interroge dans un communiqué : « *Comment peut-on envisager un instant que la vie d'un enfant puisse être le gros lot d'une loterie ?* »

3. LE PROCESSUS D'ACCÈS AU MARCHÉ FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS

L'accès au marché d'un traitement se fait en plusieurs étapes.

3.1. ÉTAPE 1 – LES ESSAIS CLINIQUES, FAIRE PREUVE DE L'INTÉRÊT ET DE LA VALEUR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

La première étape, entre industrie et centres hospitaliers, vise la réalisation des essais cliniques.

- **Les essais de phase I**, sur un petit nombre de personnes malades et volontaires visent à évaluer la toxicité des traitements, et le cas échéant à donner quelques perspectives sur l'efficacité.
- **Les essais de phases II**, sur un petit nombre de personnes malades et volontaires visent à évaluer le profil de tolérance (toxicités et effets indésirables), mais aussi l'efficacité.
- **Les essais de phase III**, sur un plus grand nombre de personnes, visent à évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament, ce sur la base d'un niveau de preuve élevé. Les essais de phase III sont organisés autour de différents bras d'intervention (groupe de patients), le plus souvent un bras avec l'usage de la molécule nouvelle, et un autre bras où les patients sont traités avec les standards de soins.

- Parfois, mais après l'accès au marché, **des essais de phase IV** sont organisés qui visent à évaluer le traitement en vie réelle, à partir de données produites par les usages cliniques.

3.2. ÉTAPE 2 – L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ À L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

Sur la base des essais cliniques, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'Agence européenne des Médicaments (AEM). Ce sont les industriels qui font la demande et qui indiquent l'indication visée.

Cette demande s'appuie dans l'idéal sur des essais de phase III comparatifs, puisqu'il s'agit du plus haut standard de preuve sur la valeur thérapeutique et la sécurité du médicament. Elle peut s'appuyer sur des essais de phase II lorsque ceux-ci dessinent une promesse thérapeutique importante, et ce principalement pour des besoins en santé non couverts. Dans le champ du cancer, le recours aux seules phases II, supposé dérogatoire, se normalise (Morant et Vestergaard, 2018 ; Tenhunen et al., 2020). Cependant, faute de bras comparateur, ces résultats sont précoces et incertains. Plus de 80 % des traitements en oncologie faisant l'objet d'un essai de phase III ne parviennent pas à démontrer un bénéfice clinique par rapport aux traitements de référence¹¹ (Lawrence, 2021 ; Shen et al., 2021). Ces politiques d'accès peuvent parfois relever d'une forme de « pari » pour les autorités sanitaires (Brigand, 2024 ; Salcher-Konrad, Naci et Davis, 2020).

¹¹ Les traitements de références et standards de soins correspondent aux traitements déjà disponibles et

validés, à l'image des chimiothérapies, de la chirurgie, des rayons ou même d'autres immunothérapies.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

L'agence européenne évalue l'efficacité et la sécurité du médicament en lui-même, ce qui ne dit rien de la valeur relative de ces traitements par rapport aux autres médicaments et soins disponibles.

Si, sur la base des essais cliniques, l'Agence constate un rapport bénéfice risque favorable, alors le traitement reçoit une autorisation de mise sur le marché qui sera valable pour l'ensemble des pays de l'Union européenne. Charge à eux ensuite d'en organiser l'accès.

3.3. ÉTAPE 3 – L'ÉVALUATION DE LA VALEUR DES MÉDICAMENTS À LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Après l'autorisation de mise sur le marché européenne, pour la France, les médicaments sont évalués à la Haute Autorité de Santé, notamment à la Commission de la Transparence. Sur la base des essais cliniques réalisés par les industriels, la commission évalue le Service médical rendu (SMR) – la valeur du traitement en lui-même, et l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) – la valeur relative du traitement par rapport aux autres traitements disponibles. C'est en cela que l'évaluation par la HAS se distingue de l'évaluation par l'Agence européenne des Médicaments.

Le SMR est classé comme suit : insuffisant, modéré, faible, majeur ou important. Cette évaluation va guider la définition du taux de remboursement des médicaments.

L'ASMR est classée comme suit : ASMR I, majeure / ASMR II, importante / ASMR III, modérée / ASMR IV, mineure / ASMR V, inexistante, ce qui

signifie « absence de progrès thérapeutique ».

L'ASMR est cruciale tant pour les institutions sanitaires que pour les industriels, alors qu'elle va être déterminante sur la négociation du prix des médicaments entre le CEPS (comité économique des produits de santé) et les industriels. Des ASMR de I à IV vont permettre de négocier un prix qui peut être supérieur aux prix des comparateurs¹², quand bien même une ASMR IV contraint largement cette négociation. Une ASMR V fait que le produit ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans le système de santé, ce qui signifie de manière plus claire un prix inférieur aux comparateurs.

Pour les médicaments onéreux, le SMR et l'ASMR vont également être déterminants sur l'éventuelle inscription sur la liste en sus. La liste en sus permet une prise en charge des médicaments les plus chers directement par l'Assurance maladie, et non sur le budget des hôpitaux. Pour y accéder, il faut que le SMR soit important, et l'ASMR notée de I à IV. Si des médicaments ne sont pas sur la liste en sus, le coût devient exorbitant pour les établissements et la prescription ne se fait pas (quand bien même elle n'est pas *stricto sensu* interdite). Pour les anticancéreux nouveaux et onéreux, l'inscription sur la liste en sus est donc indispensable.

3.4. ÉTAPE 4 – LA NÉGOCIATION DES PRIX DES TRAITEMENTS AU CEPS

Après l'évaluation à la HAS, le dossier est transmis au CEPS – Comité Économique des Produits de Santé – chargé de négocier et fixer le prix du traitement avec l'industriel. Ce comité est sous

cruciale pour établir la preuve, mais aussi pour construire le marché futur.

¹² Traitements et standards de soins à partir desquels sont produites les comparaisons dans les essais cliniques. Autrement dit, la sélection du comparateur est

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

la tutelle conjointe des ministres de la Santé, de la Sécurité sociale, mais aussi de l'Économie et des Finances. Il apparaît alors que le prix des traitements n'est pas uniquement dépendant d'enjeux de santé et de valeur thérapeutiques, mais aussi d'enjeux économiques et industriels.

Le CEPS négocie avec les industriels sur la base de critères légaux, dont le SMR, l'ASMR ou les volumes de ventes. D'autres critères plus informels et réglementaires s'ajoutent, fixés par divers textes. Il y a les lettres de mission des Ministres au Président du CEPS, qui incluent notamment des dimensions relatives à la pérennité de notre système de santé, à la rapidité de l'accès ou à

des dimensions industrielles¹³. Il y a également les accords-cadres CEPS – Leem. Le Leem (Les Entreprises du Médicament) est l'organisation représentant les industries pharmaceutiques en France. Ces accords mettent en place des mécanismes de performance et de partage des risques. Ils prennent aussi en compte la dimension industrielle nationale. Enfin, ils garantissent que le prix public français, pour les traitements nouveaux disposant d'un niveau d'ASMR suffisant, de I à III et éventuellement IV sous conditions, ne puisse être inférieur à ceux pratiqués dans des pays européens comparables (Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne).¹⁴

¹³ Dans un rapport de 2017, la Cour des comptes se montre critique de cette prise en compte de la dimension industrielle : « Si des interventions directes des pouvoirs publics dans la fixation du prix des médicaments pour des motifs industriels et d'emploi ne sont ni nouvelles, ni propres à la France, il apparaît dommageable que l'assurance maladie, dont le déficit reste

considérable, soit ainsi mise à contribution pour financer une « politique industrielle » pour laquelle existent d'autres outils plus pertinents, comme le crédit d'impôt recherche. »

¹⁴ Article 11 de l'accord cadre CEPS-LEEM signé en 2021

Recherche et développement, coûts de production, ce que le prix ne représente... pas.

Ce qui ne fait pas ou très marginalement partie des critères de négociations des prix, contrairement à quelques idées reçues, sont les investissements en recherche et développement, ou même les coûts de production. C'est notamment ce que constate l'Organisation Mondiale de la Santé dans un rapport technique sur le coût des anticancéreux qui le précise clairement :

Dans l'ensemble, l'analyse suggère que les coûts de recherche, de développement et de production ont peu, voire aucun rapport avec la manière dont les entreprises pharmaceutiques fixent les prix des médicaments contre le cancer. Ces prix sont définis en fonction d'objectifs commerciaux, dans une logique visant à extraire le montant maximal que l'acheteur est prêt à payer. Cette approche tarifaire rend souvent ces traitements inabordables, empêchant ainsi que leur bénéfice réel soit pleinement réalisé.

Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts, OMS, 2018

Traduction

De même, Maurice Cassier, Sociologue spécialiste des marchés pharmaceutiques, constate « des déséquilibres dans le mode d'acquisition des nouvelles technologies pharmaceutiques », liés aux exigences de retour sur investissement, et donc à une « déconnexion entre les prix d'acquisition des technologies et les coûts mesurés de l'innovation. » Il précise :

« la formation des prix des thérapies issues de ce nouveau mode de production des innovations [...] doit rémunérer un double cycle de valorisation du capital : celui des sociétés de biotechnologies, assises sur le capital risque et sur les actifs intellectuels, et celui des sociétés de pharmacie, qui ont fortement relevé leurs normes de rentabilité. Soit une crise "d'excès d'accumulation" du capital biopharmaceutique, qui, pour se rémunérer, conduit les firmes à tenter de capter un maximum de revenus auprès des payeurs de la santé, ce qui génère des restrictions pour l'accessibilité »

Il y a des alternatives, une autre histoire du médicament, Maurice Cassier, 2023

Le CEPS négocie avec les industriels un prix public, qui est publié au journal officiel. Dans le même temps, il négocie également un ensemble de remises qui sont confidentielles et protégées par le secret des affaires. Aussi, le prix public ne correspond pas aux prix réels pour le système de santé, quand bien même c'est le seul prix connu.

Ce défaut de transparence est tout d'abord un problème démocratique pour des dépenses sur les médicaments qui dépassent les 36 milliards d'euros par an en France, qui plus est quand un seul traitement comme le pembrolizumab représente plus de 2 milliards de dépenses annuelles, car il ne permet aucune forme de contrôle par les citoyens ou même les Parlementaires.

C'est un problème économique ensuite : les prix publics servent de référence entre pays, créant ainsi une mise en concurrence des États, chacun cherchant à obtenir des remises plus importantes en acceptant des prix affichés élevés. Or, seul le laboratoire dispose d'une vision d'ensemble des prix réels pratiqués, notamment à l'échelle européenne. Les États, quant à eux, négocient à l'aveugle, dans l'espoir de mieux s'en tirer que leurs voisins, sans disposer des informations nécessaires pour le vérifier. Cette dynamique entretient une spirale inflationniste, car chaque concession sur un prix public élevé, même assortie de remises confidentielles, alimente des références de prix artificiellement gonflées, qui pèsent ensuite sur l'ensemble des négociations futures.

C'est un problème médical enfin puisque les prix publics élevés peuvent impacter les décisions et prescriptions des professionnels de santé, ceux-

ci n'ayant connaissance que des prix publics, et pouvant ponctuellement mobiliser cette dimension économique en cas de prescription au frontières des cadres administratifs ou financiers prévus, ou en contexte d'incertitude médicale (Brigand, Juven et Vincent, 2025).

Le terme du parcours d'introduction du médicament sur le marché français correspond alors au moment où le prix public est publié au journal officiel et les conditions de remboursement fixées et encadrées.

3.5. ÉTAPE TRANSVERSALE - L'ACCÈS PRÉCOCE

L'ensemble de ce parcours peut prendre du temps. Aussi, de manière à organiser l'accès pour les cliniciens et les patients, les industriels ont la possibilité de demander un dispositif dérogatoire dit d'*accès précoce*, en amont même des autorisations de mise sur le marché. Les demandes d'accès précoces sont évaluées par la Commission de la transparence de la HAS, la même qui évalue les médicaments et fixe le SMR et l'ASMR.

Dès lors qu'un accès précoce est octroyé pour un médicament, l'industriel fixe librement le prix (ou l'indemnité), qui sert alors de base à la négociation avec le CEPS.

4. EN FRANCE, UN DÉPLOIEMENT CLINIQUE RAPIDE ET CONTINU DU PEMBROLIZUMAB

Le processus d'accès au marché des médicaments étant maintenant plus explicite, revenons à l'étude sur le Pembrolizumab de manière à

distinguer de quelle manière ce traitement, pour lequel nous avons constaté une multiplication des AMM européennes, se déploie en pratique dans l'environnement français.

Nous l'avons dit, ce traitement prend de plus en plus de place en valeur dans notre système de santé, ce qui correspond effectivement à un usage de plus en plus répandu (tableau 3) en lien avec un nombre d'indications croissant.

TABLEAU 3 NOMBRE D'UNITÉS DE PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) ADMINISTRÉES EN FRANCE, PRIS EN CHARGE AU TITRE DE LA LISTE EN SUS. SOURCE ATIH

Libellé	Nombre administré				
	2020	2021	2022	2023	2024
KEYTRUDA 25MG/ML PERF FL4ML	244 237	359 527	428 082	501 411	593 196

Cette approche générale met en lumière la dynamique de croissance de ces thérapies, mais à un niveau d'analyse très macroéconomique. Pour mieux comprendre ce que l'étude du pembrolizumab révèle sur l'économie du médicament et le système de santé français, il semble pertinent d'examiner plus en détail les mécanismes en jeu : les différentes indications, ainsi que les modalités d'organisation et de régulation de l'accès à ce traitement. Dans cette perspective, l'étude s'attache d'abord à analyser les évaluations successives de la HAS, et en particulier celles de la commission de la transparence (voir : Le processus d'accès au marché français des médicaments – Étape 3), en explorant les processus

d'inscription, d'extensions d'indications, de réévaluations et d'accès précoce.

À cette fin, nous avons construit à partir de la page Keytruda® - pembrolizumab de la HAS une base de données sur l'ensemble des décisions, évaluations et avis de l'agence sur le pembrolizumab, en excluant les demandes de prolongation des accès précoces¹⁵. Le document recense la date de l'évaluation, l'indication, la ligne¹⁶ de traitement, le SMR, l'ASMR, les phases des études et la taille de la population cible estimée ; éléments auxquels sont ajoutés, le cas échéant, de commentaires apportant quelques précisions. Celles-ci sont issues, soit des avis, soit des synthèses, soit des transcriptions des débats à la HAS lorsque ceux-ci sont disponibles.

¹⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab

¹⁶ En cancérologie, une « ligne » désigne l'ensemble des stratégies thérapeutiques et traitements administrés à un patient afin de soigner, contrôler ou ralentir la progression du cancer.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

La base est ajoutée dans la suite de l'étude. Elle est clôturée en mai 2025.

Cette base permet d'identifier la première évaluation de ce médicament par la HAS le 16 mars 2016. Cette première évaluation vise le mélanome avancé comme première stratégie thérapeutique. La demande est donc en continuité de l'histoire de ce traitement, et notamment avec son développement sur un type de cancer dont il avait été identifié qu'il répondait bien à des immunothérapies. Les essais support à l'évaluation sont un essai de phase I/II sans bras témoin, et un essai de phase III. S'ils ont permis une autorisation de mise sur le marché, les protocoles ne permettent pas d'établir clairement une supériorité manifeste de ce traitement par rapport aux standards de soins. La HAS note donc :

« En raison du niveau de preuve de la démonstration d'efficacité (étude en ouvert, analyses intermédiaires différentes, recherches de doses en phase tardive de développement), KEYTRUDA [Pembrolizumab] apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans cette indication. »¹⁷

C'est donc par le mélanome, dans des conditions restrictives liées à l'avancement de la maladie, que s'ouvre le marché du Pembrolizumab en France, marché qui n'est pas négligeable puisqu'il pourrait viser plus de 3000 personnes sur cette indication, selon les estimations de la HAS.

Après cette première inscription et au moment de la rédaction de cette, ce même traitement a fait l'objet de 31 avis sur des extensions d'indications, et de 13 demandes d'autorisations d'accès précoces, soulignant un marché largement en développement, et la perspective de nouvelles AMM et indications.

En accès précoce comme en extension d'indication, les demandes se concentrent principalement sur la première ligne, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres traitements. Seulement 8 demandes visent des deuxième lignes ou plus. C'est donc un usage (et un marché) en première intention qui est visé par ce traitement. À partir de 2019, mais à plus forte raison à partir de 2022, ce traitement fait aussi l'objet de demandes et d'évaluations comme traitement adjuvant, c'est-à-dire comme traitement qui vise à prévenir les récives de cancer.

Les premières évaluations de la HAS aboutissent à des ASMR IV mineures, en lien avec la qualité des données disponibles, et des méthodologies qui interrogent les experts qui y siègent. Quand bien même il y a des phases 3 avec comparaison, considérées comme le plus haut niveau de preuve, la qualité des comparaisons et des protocoles fait l'objet de réserves par la HAS. Ces ASMR contraignent les conditions de déploiement sur le marché français ainsi que la négociation des prix pour les industriels. Il faudra attendre mai 2017 pour que le pembrolizumab obtienne une première ASMR III modérée, dans le cancer bronchique non à petites cellules. Par la suite cependant, ce traitement obtiendra 17

¹⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/keytrudamelanome_synthese_ct14660.pdf

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

AMSR III, ce qui est une évaluation très positive. C'est un basculement. Les AMSR III ne sont pas la norme, voire peuvent être rares par rapport aux AMSR IV mineures et V inexistantes (voir Figure 3). Ces 17 AMSR modérées soulignent à la fois la qualité des données des essais cliniques, des critères de jugements et des résultats obtenus. Elles soulignent aussi que contrairement à

nombre de nouveaux traitements, y compris dans le champ du cancer, l'efficacité du pembrolizumab ne relève pas uniquement d'un discours marketing. La négociation des prix est beaucoup plus favorable aux industriels lorsqu'il y a une AMSR III par rapport à une IV, avec la possibilité d'une réelle différence par rapport aux comparateurs¹⁸.

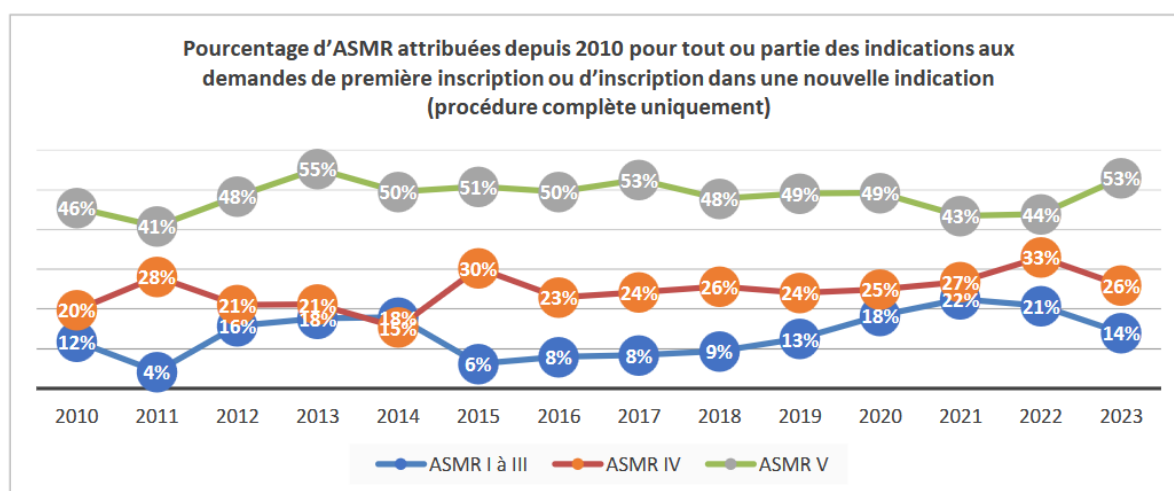


FIGURE 4 ASMR ATTRIBUÉES DEPUIS 2010 POUR TOUT OU PARTIE DES INDICATIONS AUX DEMANDES DE PREMIÈRE INSCRIPTION OU D'INSCRIPTION DANS UNE NOUVELLE INDICATION (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, 2024)

Les AMSR III soulignent aussi une stratégie de développement du traitement, dans les essais cliniques et le déploiement, qui se rapprochent de plus en plus de la tumeur et de ses caractéristiques. Alors que les premières indications, à l'image du mélanome, mentionnent uniquement la maladie, de plus en plus, l'expression de marqueurs est indiquée à l'image de l'expression d'un marqueur *PD-L1*. De là apparaît un

paradoxe : en même temps que l'industriel ne cesse d'élargir les indications, le traitement s'inscrit de plus en plus dans une médecine de précision, ou personnalisée, qui s'appuie sur les caractéristiques moléculaires et géniques des cellules cancéreuses¹⁹. Il y a une conjugaison d'une approche de blockbuster, liée au volume de vente, et de nichebuster, sur des thérapies toujours plus ciblées, ce qui contribue à

¹⁸ Chimiothérapie ou ipilimumab, une autre immunothérapie.

¹⁹ Si quelques études (Kaszura et al., 2019 ; Payne et Gavan, 2023) et les lobbys industriels et alliés (Campus Sanofi, 2023 ; EFPIA, IQNPPathu et European Cancer Patient Coalition, 2021) insistent sur la valeur et le ratio coût-efficacité de la médecine personnalisée,

elle n'en est pas moins porteuse de défis pour les payeurs et les systèmes de santé, notamment liés à la régulation, aux infrastructures, aux coûts des tests et aux coûts des traitements (Cour des comptes, 2024 ; Godman et al., 2018 ; Ibrahim, Nathani et Bydon, 2024 ; Paris et OECD, 2017).

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

maintenir ce médicament pourtant de plus en plus utilisé dans le paradigme réglementaire et financier des maladies rares (Doganova et Rabe-harisoa, 2016 ; Juven, 2019). Enfin, cette approche de la médecine de précision interroge sur la réalisation réelle des analyses génétiques et moléculaires des tumeurs préalablement à la prescription de ces traitements. Des échanges avec des professionnels de santé réalisés dans le cadre de cette étude laissent entendre que ça ne serait pas systématique.

5. PRIX DU PEMBROLIZUMAB, EXORBITANT ET OPAQUE

Après les évaluations à la HAS, le prix du médicament est négocié entre l'industriel et le CEPS. Il y a un prix public, qui est connu, et des prix réels, qui correspondent au prix public moins un ensemble de remises liées au médicament en lui-même, mais aussi à ces usages dans différentes indications. Le prix réel est probablement plus favorable à l'industriel pour les indications pour lesquelles le pembrolizumab a obtenu une ASMR III, par rapport à ceux pour lesquels il a obtenu une AMSR IV.

Une difficulté quant au prix réel des médicaments est qu'il est protégé par le secret des

affaires – et le prix public n'est qu'un signal, le seul cependant qui soit accessible pour les citoyens et les professionnels de santé notamment. Ce défaut de transparence est une difficulté dans cette étude. Elle est particulièrement frappante, voire caricaturale, dans le cas des évaluations par une autre commission de la HAS, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui évalue la valeur médico-économique des traitements. Ces avis sont publics, mais de très nombreuses informations y sont biffées, au point de rendre ces documents pauvres en enseignements et renseignements.

Voici à titre d'illustration un extrait de l'avis sur le pembrolizumab dans le traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints de carcinomes (mars 2023) :

Population cible	Population cible : 1 700 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 65 930 €/patient sur un horizon temporel de 5 ans liée au coût d'acquisition de pembrolizumab au prix modélisé de 5 294,08 € PPTTC (dose fixe de 200mg par administration)
Montant remboursable	Les montants annuels remboursables dans l'indication sont les suivants : [REDACTED] € (en année 1) ; [REDACTED] € (en année 2) ; [REDACTED] € (en année 3) ; [REDACTED] € (en année 4) ; [REDACTED] € (en année 5), [REDACTED] € au total cumulé sur 5 ans.
CA annuel	CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros par an TTC (à 2 ans)

Ou un autre sur le cancer de l'endomètre (mai 2022)²⁰ :

²⁰ Cet exemple est d'autant plus intéressant alors que l'extrait indique une source industrielle sur les données. En effet, la CEESP ne produit pas les données, mais est dépendante des données fournies par les

industriels, ce qui peut introduire un biais dans l'analyse, que les équipes de l'autorité cherchent toutefois à identifier et encadrer.

Tableau 25. Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle (vs. ██████████ € en analyse principale)

	Paramètre testé (±20%)	Borne basse	Borne haute	% variation
1	Population cible	██████████	██████████	-8% ; +8%
2	Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 1)	██████████	██████████	-8% ; +8%
3	Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 2)	██████████	██████████	-8% ; +4%
4	Parts de marché de pembrolizumab + lenvatinib (année 3)	██████████	██████████	-4% ; +2%
5	Durée maximale de traitement (semaines) de pembrolizumab	██████████	██████████	-4% ; +0%
6	Coût d'administration par IV	██████████	██████████	-1% ; +1%
7	Coût de suivi par cycle de pembrolizumab + lenvatinib	██████████	██████████	Pas de variation
8	Fréquence de neutrophilie	██████████	██████████	Pas de variation
9	Coût de prise en charge de neutropénie	██████████	██████████	Pas de variation
10	Fréquence de l'hypertension	██████████	██████████	Pas de variation

Source : dossier de l'industriel

Aussi comment parler de prix, quand celui connu est fictif ? Comment parler de prix quand les analyses médico-économiques et budgétaires sont rendues confidentielles ? C'est aussi un problème démocratique ; est-il acceptable qu'il n'y ait pas de compte à rendre pour une molécule qui pèse plus de deux milliards sur les dépenses publiques en santé ? Et par extension sur le marché du médicament dans son ensemble, est-il acceptable de ne pas pouvoir avoir d'informations précises et demander des comptes aux pouvoirs publics sur un budget pharmaceutique qui, dans notre système de santé, dépasse les 36 milliards ? Pour l'UFC-Que Choisir, qui défend justement un accès à une information juste et transparente, la réponse est évidemment non.

Dans cette analyse, nous ne pouvons travailler que par proxy, le prix public.

D'abord, les évolutions du prix public du pembrolizumab depuis 2017 (année de la première fixation de prix par le CESP et l'industriel) donnent un prix hors taxe pour le flacon de 4 ml, de 2628,61 euros (voir tableau 4). Le dernier prix négocié et publié au moment de la rédaction date de 2024. Il est alors de 2380 euros, soit une baisse de 9,5%²¹. Dans le même temps, la population cible, estimée à 16 000 pour les indications autorisées entre 2016 et 2017, a été multipliée par plus de 5, avec une estimation de la population concernée par les indications disponibles en mars 2025 (sans tenir compte des accès précoces) entre 84 000 et 92 000. Quand bien même l'ensemble de population cible ne recevra pas ce traitement,

²¹ Depuis le 10 juillet 2025, le prix catalogue du flacon de Keytruda est de 2 192 € HT, soit une baisse 7,9 %.

on observe une décorrélation majeure entre la baisse de prix du pembrolizumab et l'extension du périmètre de ce marché, ce qui explique

l'augmentation rapide des dépenses pour ce seul traitement.

TABEAU 4 PRIX LIMITE DE VENTE HORS TAXE PAR UNITÉ COMMUNE DE DISPENSATION AUX ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ EN €

	KEYTRUDA 25MG/ML PERF FL4ML	KEYTRUDA 50MG PERF FL15ML
2017 ²²	2 628,610	1 314,305
2019 ²³	2 592,598	1 296,299
2023 ²⁴	2 431,000	1 215,500
2024 ²⁵	2 380,000	
Prix accès pré-coce, actualisation de janvier 2023 ²⁶	2 592,589	

L'indication pour laquelle la population cible est la plus importante est la première ligne pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas certaines mutations. Elle est estimée entre 17 600 et 20 600 personnes²⁷. Considérant le protocole et le prix des unités de pembrolizumab en 2024, le prix public du traitement pour cette indication est de 4760 euros la perfusion²⁸, celle-ci devant être renouvelée toutes les trois semaines jusqu'à progression

de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour cette indication, les essais cliniques font apparaître une survie sans progression²⁹ médiane de 8,8 mois, soit 38 semaines. Sur cette durée, le coût du traitement, estimé à partir du prix facial, est donc de 60 293 euros par patient. Si toute cette population cible était traitée sur cette durée avec ce traitement, alors le coût pour l'assurance maladie sur cette seule maladie dépasserait largement, du moins en prix public, le milliard d'euros par an. Il pourra être répondu à l'UFC-

²²<https://www.le-gifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036151503>

²³<https://www.le-gifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039408306>

²⁴<https://www.le-gifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047782606>

²⁵<https://www.le-gifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050613927>

²⁶<https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnites-maximales>

²⁷https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pe-metrexed_Avis3_CT17280.pdf

²⁸ La dose recommandée de KEYTRUDA est de 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.

²⁹ La *survie sans progression* désigne la durée pendant laquelle un patient atteint de cancer vit sans aggravation de la maladie (progression tumorale ou décès). Cet indicateur, fréquemment utilisé dans les essais cliniques, permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement sur le contrôle de la maladie.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

Que Choisir qui ne s'agit ici que du prix facial, et que la réalité est toute autre. Certes, mais il est nécessaire d'avoir des éléments pour le prouver, l'analyser et le commenter.

Enfin, ces montants sont d'autant plus difficiles à justifier si l'on ramène à une approche des prix à partir des coûts, en utilisant des paramètres tels que les coûts de recherche et développement (R&D), les coûts de fabrication, la population de patients éligibles et une marge bénéficiaire. En effet, une étude menée par des équipes d'économistes et chercheurs néerlandais estime des prix fondés sur les coûts³⁰ de pembrolizumab allant de 52 à 885 euros, très en dessous du prix pratiqué en France (Heine et al., 2024). La différence entre ces prix en fonction des coûts et les prix pratiqués qui sont significativement plus élevé est permis par la propriété intellectuelle et la situation de monopole qui renforce

considérablement l'industriel dans sa capacité à négocier avec les payeurs. A l'inverse, dès qu'un médicament n'est plus sous brevet et monopole, son prix s'aligne alors rapidement d'une approche par les coûts, pour faire face à la concurrence (Médecins Sans Frontières Access Campaign, 2016).

Hélas, pour le pembrolizumab, les brevets courent jusqu'en 2031 dans le meilleur des cas, la question d'un modèle de prix se rapprochant des coûts ne se pose pas... sauf à supposer une évolution profonde dans l'organisation du marché du médicament, ou que l'État propose une licence d'office sur ce médicament, afin de préserver l'équilibre financier de notre système de santé et la soutenabilité de l'accès aux soins. Cet outil juridique instauré sous la Présidence du Général de Gaulle visait à créer et organiser de brevets sur les médicaments en France.

³⁰ Coûts de recherche et développement, de production, de diffusion, année d'introductions, économies

d'échelles par rapport à la population cible et à l'extension des indications, marge de 20 %, etc.

Qu'est-ce que la licence d'office ?

La licence d'office est un mécanisme juridique prévu par le droit français (article L. 613-16 du Code de la propriété intellectuelle) permettant à l'État d'imposer, dans l'intérêt de la santé publique, une levée partielle du monopole conféré par un brevet pharmaceutique. Elle autorise alors un tiers – souvent un producteur de générique – à fabriquer et commercialiser le médicament concerné, contre rémunération équitable du titulaire du brevet, sans l'accord préalable de ce dernier.

Ce dispositif peut être activé lorsque :

- le médicament est fourni en quantité ou qualité insuffisante,
- ou proposé à un prix anormalement élevé,
- ou exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique,
- ou encore en cas de pratiques anticoncurrentielles reconnues.

Un outil ancien mais largement inutilisé

La licence d'office a été introduite en France par la loi du 2 janvier 1968, dans un contexte de réforme globale du droit des brevets, avec l'objectif explicite de prévenir les abus de monopole dans des domaines essentiels comme la santé. Elle s'inscrit dans une tradition juridique où l'intérêt général peut primer sur les droits exclusifs du titulaire d'un brevet, notamment pour garantir l'approvisionnement en médicaments.

Codifiée en 1992 dans le Code de la propriété intellectuelle, elle a ensuite été consolidée au plan international par l'accord (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) ADPIC de l'Organisation Mondiale du Commerce (1995), qui reconnaît expressément la possibilité pour les États d'utiliser ce mécanisme pour protéger la santé publique, notamment en cas de crise sanitaire.

Un levier d'accès aux médicaments que la France n'a jamais mobilisé

Malgré son ancrage ancien et sa légitimité juridique et politique, la licence d'office n'a jamais été utilisée en France, que ce soit face à des prix excessifs ou à des pénuries. En cause : des procédures complexes, une lourdeur administrative et un manque de volonté politique. Pourtant, la pandémie de Covid-19 a ravivé l'intérêt pour ce mécanisme, que plusieurs pays ont activé ou brandi comme levier de négociation face aux industriels.

Un compromis entre innovation et accès équitable

La licence d'office ne constitue pas une expropriation : elle se fait contre indemnité et maintient une juste rémunération au breveté et respecte l'investissement réalisé dans la recherche. Elle représente une solution équilibrée, permettant de concilier la protection de l'innovation pharmaceutique avec le droit fondamental à l'accès aux soins. Si elle venait à être pleinement mobilisée, elle pourrait devenir un outil stratégique essentiel pour lutter contre les prix abusifs et garantir l'accès à des traitements essentiels dans l'intérêt de la santé publique.

6. LE PEMBROLIZUMAB ET LES TRAITEMENTS ONÉREUX CONTRE LES TRAITEMENTS ESSENTIELS HORS BREVETS

Le coût des traitements nouveaux peut représenter une forme de coût d'opportunité. Ce qui est dépensé sur les médicaments nouveaux et onéreux contraint par ailleurs d'autres dépenses, que ce soit en infrastructure, en équipement, en personnel (Naci et al., 2025). Parfois, cet arbitrage sur l'allocation des dépenses peut même intégrer des logiques étrangères à notre système de santé, à l'image de dimensions industrielles, ce que note la Cour des comptes dans un rapport de 2017 ou questionne le Comité Consultatif National d'Éthique (2020). La Cour et le Comité constatent et interrogent ce consentement à des prix élevés, qui reflètent des enjeux de politiques industrielles et d'emploi déguisées, financées et assumées par le système de santé³¹.

Les arbitrages en termes de coût d'opportunité peuvent aussi se jouer au sein même des dépenses en médicament, alors qu'il y a tous les ans des recherches d'économies dans le domaine pharmaceutique. Dans ce secteur économique, ces décisions, lorsqu'elles valorisent ou survalorisent *l'innovation*, peuvent avoir des

impacts à même de menacer l'accès aux traitements, non seulement sur ceux qui sont les plus onéreux, ce que nous avons déjà évoqué, mais aussi sur des produits anciens, essentiels, parfois ou souvent hors brevets, par des mesures d'économies.

C'est le cas pour les médicaments génériques et biosimilaires³². De manière à financer *l'innovation* et les médicaments nouveaux et onéreux, la politique française du médicament cherche à faire des économies, notamment avec les médicaments génériques (Benoît et Nouguez, 2018). Ces derniers deviennent la principale variable d'ajustement, et autorisent les institutions à ne pas penser ou critiquer le coût du nouveau. Le rapport charges et produits de l'Assurance Maladie pour 2025 précise ainsi « *Des niveaux élevés (supérieurs à 80 %) de pénétration des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires constituent un enjeu majeur pour la soutenabilité du système de santé et sa capacité à financer un égal accès à l'innovation thérapeutique* » (Assurance Maladie, 2024).

De même, il est noté sur le site Ameli.fr, dans une page titrée « Pourquoi utiliser des médicaments génériques ? » :

« À quoi servent les économies générées par les médicaments génériques ?

³¹ « Si des interventions directes des pouvoirs publics dans la fixation du prix des médicaments pour des motifs industriels et d'emploi ne sont ni nouvelles, ni propres à la France, il apparaît dommageable que l'assurance maladie, dont le déficit reste considérable, soit ainsi mise à contribution pour financer une « politique industrielle » pour laquelle existent d'autres outils plus pertinents, comme le crédit d'impôt recherche. De fait, le cadre juridique de la fixation du prix des médicaments expose les pouvoirs

publics à des pressions difficiles à écarter. » Cour des comptes, Sécurité sociale 2017, page 375

³² Un médicament biosimilaire est un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou d'un dérivé de ceux-ci. Il présente une efficacité et des effets similaires à ceux d'un médicament biologique de référence. On peut le considérer comme l'équivalent d'un médicament générique, mais pour les médicaments issus du vivant.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

- **Préserver le système de santé ;** *Utiliser des médicaments génériques permet de garantir l'accès aux soins pour tous dans l'avenir.*
- **Prendre en charge de nouveaux traitements souvent onéreux ;** *Les patients français peuvent ainsi bénéficier de façon précoce de traitements plus efficaces et/ou mieux tolérés contre des maladies graves.*
- **Financer de l'innovation ;** *En permettant de mieux rémunérer les efforts de recherche, les médicaments génériques stimulent les laboratoires dans leur développement de médicaments innovants. »*

Il apparaît donc clairement que les génériques sont pensés comme des médicaments moins onéreux, qui ont une fonction dans notre système de santé, assurer sa pérennité dans le temps, mais aussi financer les traitements chers et nouveaux. Les économies concentrées sur les médicaments essentiels, mais hors brevet doivent donc permettre de payer plus cher ceux marketés comme innovants et très efficaces, quand bien même ces bénéfices sont souvent incertains.

Mais, pour ce faire, la politique pharmaceutique ne se contente pas de faire des économies avec les génériques, elle le fait aussi *sur* les génériques. Ces économies sur les médicaments hors brevet passent certes par la prescription et l'usage qui se développe, ce en concurrence avec les médicaments de marque, mais aussi par des économies via la négociation de leur prix à la baisse.

Selon le CEPS le chiffre d'affaires des médicaments au répertoire (soient les médicaments qui ont une version générique) est de 5,8 milliards d'euros et représente 23,2 % du marché remboursable de ville global en 2023. Le chiffre d'affaires des seuls médicaments génériques s'établit à 4,4 milliards d'euros en 2023. Or, le CEPS note :

Plus de 40 % des économies ont été obtenues sur des descriptions génériques et près de 37 % des économies ont été obtenues sur la liste en sus.

Rapport d'activité du CEPS pour
2023 – publié en 2024 et 2025

Aussi, les économies qui sont faites sur les médicaments génériques et hors brevet apparaissent importantes par rapport à la place que ces traitements représentent sur le marché du médicament dans son ensemble.

Cette pression sur les prix des médicaments a des répercussions économiques, financières et commerciales importantes. Le GEMME (association GEnérique Même MEdicament), organisation qui représente les industriels français du médicament générique et biosimilaire, souligne que plusieurs facteurs pèsent sur la rentabilité du secteur : l'inflation, les taxes et impositions, ainsi que les baisses de prix successives. Résultat : la profitabilité des entreprises du générique est passée de 9,6 % en 2018 à 4 % en 2021. Cette profitabilité des entreprises du générique est bien moindre par rapport à celles des industriels commercialisant les médicaments de marque, estimée entre 9,6 % (GEMME et Smart Pharma

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

Consulting, 2022) et 29,4 %³³ (Ledley et al., 2020). Enfin, dans une étude comparative menée par l'association dans cinq pays européens considérés pour le marché pharmaceutique comme comparables³⁴ — France, Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni — il apparaît que le prix fabricant moyen d'un comprimé générique en France serait 41 % inférieur à celui pratiqué dans les autres pays étudiés (GEMME, 2025).

Ces chiffres doivent être pris avec une certaine précaution. La méthodologie et les références sur les prix sont peu détaillées, et la finalité de l'analyse est politique, il s'agit de plaider pour une défense des entreprises des génériques, et des régulations économiques et des politiques de prix qui leur sont appliquées. Pour autant, ils soulignent à quel point le financement des médicaments nouveaux et onéreux, dont le pembrolizumab, se fait aux dépens de ce tissu industriel et de ce secteur qui n'en reste pas moins essentiel pour la pérennité de notre système de santé.

Ces politiques de prix ont une grande variété de conséquences. Elles conviennent aux entreprises qui commercialisent les produits nouveaux mais se traduisent à l'échelle européenne par une désindustrialisation et une délocalisation de la production de médicaments essentiels, hors brevets, à plus faible marge, au point que l'Europe et la France se voient menacées sur le plan de la souveraineté sanitaire (Parlement

européen, 2020 ; Tillement, Bertrand et Lechat, 2023). Cette menace a été extrêmement tangible lors de la pandémie Covid, notamment avec les tensions d'approvisionnement en paracétamol, molécule pourtant emblématique de l'entreprise « française³⁵ » Sanofi. Elle le reste alors qu'au 31 décembre 2024, la DREES comptait environ 400 présentations en rupture de stock (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2025).

Ainsi, en consentant à payer les nouveaux médicaments, dont le pembrolizumab, à des tarifs exorbitants, et en faisant pour cela des économies sur les médicaments de base, essentiels, mais hors brevets, moins chers et donc moins rémunérateurs, l'État crée les conditions des pénuries auxquelles nous sommes confrontés aujourd'hui. Elles ne sont pourtant pas anodines puisqu'elles peuvent viser des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur souvent hors brevets, voire des traitements vitaux, que ce soit dans le traitement de l'hypertension, de l'épilepsie, du cancer, du VIH etc. (France Assos Santé, 2025). Autrement dit, le prix des médicaments onéreux n'est pas qu'une menace pour notre système de santé et l'accès aux soins demain, c'est une menace pour notre santé très concrète, dès aujourd'hui, par les effets que cela a sur l'existence ou la disponibilité des autres médicaments.

³³ Le premier taux de profitabilité est exprimé en excédent brut d'exploitation, indicateur utilisé en France. Le second est exprimé en Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation, and Amortization (EBITDA), indicateur plus anglo-saxon et international. Les deux indicateurs sont comparables car, quand bien même les méthodes de calcul sont marginalement différentes, ils mesurent la capacité d'une entreprise à générer des revenus à travers ses activités, et en y soustrayant les charges et dotations.

³⁴ Ce sont aussi les pays mentionnés dans l'accord Cadre CEPS LEEM sur la couloir de prix européen.

³⁵ Les guillemets tiennent au fait que l'entreprise est détenue majoritairement par des capitaux étrangers, les capitaux français ne représentant que 13,5 % de l'actionnariat au 31 décembre 2024 (Sanofi, 2025), et parce que les revenus et opérations se font très majoritairement en dehors de l'Europe, et notamment aux États-Unis.

À quelque chose malheur est bon : ces pénuries ont au moins permis de relancer des politiques françaises et européennes de souveraineté sanitaire, à l'image du plan « France 2030 : accélérer la relocalisation des médicaments essentiels ». Pour autant, ces plans, pour être efficaces et pérennes, ne peuvent faire l'économie d'une réflexion sur l'économie des médicaments génériques et biosimilaires en particulier, et de l'économie pharmaceutique en général.

7. CONCLUSION

Au total, le pembrolizumab est un traitement emblématique à plus d'un titre des enjeux contemporains liés à l'économie du médicament. Il s'agit d'un médicament introduisant un nouveau mécanisme d'action au moment de sa mise sur le marché, porteur de promesses médicales majeures dans le champ de la cancérologie. Il s'inscrit pleinement dans l'ère de la médecine de précision, en se rapprochant de plus en plus des caractéristiques spécifiques des cancers et des tumeurs qu'il vise à traiter. Son coût élevé, combiné au nombre significatif de patients concernés (entre 84 000 et 93 000 patients par an), exerce une pression considérable sur notre système de santé.

C'est précisément en raison de ce caractère emblématique que le pembrolizumab se trouve au cœur de cette étude. En retraçant son parcours, depuis les paillasses des laboratoires jusqu'au lit du patient, cette analyse propose une lecture globale de l'économie du médicament. Elle en éclaire les logiques de fonctionnement tout autant que les limites, lesquelles peuvent avoir des conséquences directes et négatives sur notre accès à la santé, aux traitements les plus performants et aux soins essentiels, aujourd'hui comme demain.

Nous montrons d'abord, à travers une histoire de son développement, comment ce traitement a été construit comme une promesse thérapeutique, rattachée à un domaine scientifique en pleine expansion : celui des immunothérapies. Le développement de ce champ participe à la dynamique de financiarisation de la recherche, dans laquelle les investissements actuels sont

fondés sur des anticipations de revenus futurs. Cela engendre en retour une attente, voire une exigence, de rentabilité élevée — traduite par des prix de vente importants.

Cette logique, fondée sur la promesse thérapeutique, favorise un accès précoce au marché, souvent sur la base d'essais cliniques marqués par un haut niveau d'incertitude quant à l'efficacité et à la sécurité du médicament. Le déploiement s'effectue d'abord sur des populations ciblées, puis s'élargit progressivement à un nombre croissant d'indications — toujours plus spécifiques — dont la somme finit par constituer un marché vaste. Dans le cas du pembrolizumab, le déploiement suit une stratégie issue de l'économie des maladies rares : il repose initialement sur un petit nombre de patients pour justifier un prix élevé, qui demeure la base de négociation, même lorsque l'usage se déploie.

C'est dans ce contexte que la question des prix devient cruciale. Le pembrolizumab est aujourd'hui le traitement le plus coûteux pour notre système de santé, représentant à lui seul plus de deux milliards d'euros en France en 2024. Notre étude s'interroge alors : à quoi correspondent ces prix ? Nous montrons qu'ils ne reflètent ni les investissements en recherche et développement, ni les coûts de production. Fondés sur une logique d'efficacité thérapeutique — qui renvoie à la promesse médicale, quand bien même celle-ci reste incertaine — ces prix traduisent surtout des logiques financières industrielles : 1/ rémunérer la chaîne de rachats de licences, brevets et entreprises,

2/ maximiser les profits en fonction de la propension à payer des acheteurs.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

Du point de vue des payeurs, et notamment en France, le prix tient compte de l'efficacité thérapeutique, mesurée via le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), mais il intègre également des enjeux d'accès aux soins, de politiques industrielles et de viabilité à long terme de notre système de santé.

Cependant, cette étude se heurte à une limite majeure : l'impossibilité d'accéder aux prix réels des médicaments, protégés par le secret des affaires. Cela nous contraint à travailler sur des données tarifaires publiques, mais fictives. Cette opacité, que nous illustrons à travers le cas du pembrolizumab, mais qui concerne l'ensemble du secteur pharmaceutique, soulève un véritable enjeu démocratique : l'économie du médicament représente plus de 36,5 milliards d'euros en France, sans qu'un contrôle citoyen ou public effectif soit possible.

La question des prix est donc à la fois un enjeu démocratique fondamental et un problème concret pour l'accès aux soins. C'est pourquoi l'UFC-Que Choisir, en tant qu'association représentant les usagers du système de santé — se mobilise sur ce sujet.

Depuis plus de dix ans, l'arrivée du sofosbuvir en France — traitement contre l'hépatite C dont le coût dépassait 40 000 euros par cure à sa commercialisation en 2014 — a marqué un tournant. Face à un nombre élevé de patients concernés (environ 240 000 à l'époque), l'État avait alors été contraint de mettre en place un dispositif inédit de rationnement pour l'accès à ce traitement. Depuis, la France est régulièrement traversée par des controverses autour des prix des médicaments, de l'accès aux innovations

thérapeutiques, et des inquiétudes croissantes quant à la soutenabilité financière de ces traitements.

L'UFC-Que Choisir s'est engagée dans ces débats, notamment à travers le livre blanc de 2018, Médicaments et progrès thérapeutique : garantir l'accès, maîtriser les prix, et plus récemment, en 2024, par la publication de L'ordonnance de la société civile pour une nouvelle politique du médicament. Cette étude s'inscrit dans la continuité de ces engagements. Elle met en lumière non seulement le poids économique du pembrolizumab dans un contexte budgétaire déjà contraint, mais aussi les effets collatéraux que de tels coûts induisent.

En particulier, elle montre comment le financement de traitements nouveaux et onéreux fragilise l'économie des médicaments génériques et des produits anciens, hors brevet, pourtant indispensables. Cette pression contribue à des pénuries de plus en plus fréquentes, compromettant notre accès aux soins.

La Cour des comptes parlait déjà en 2017 d'une « déformation de la structure des ventes vers des médicaments plus coûteux ». En 2025, ce constat demeure pleinement d'actualité. Les économies réalisées via les politiques de promotion des génériques — prescription, mais aussi négociation des prix à la baisse — servent à compenser les dépenses liées aux médicaments onéreux.

Or, ces baisses de prix fragilisent le secteur des génériques, devenu moins attractif, entraînant désinvestissement et délocalisations vers des pays comme l'Inde ou la Chine. Cette désindustrialisation compromet notre souveraineté

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

sanitaire, déjà mise en lumière par la crise du Covid-19, et désormais confirmée par les pénuries récurrentes de médicaments essentiels et vitaux.

En cherchant à financer des traitements onéreux et dits innovants par des économies sur les médicaments génériques et biosimilaires, le modèle économique actuel met en péril la santé publique. Il engendre des ruptures d'approvisionnement sur des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, voire vitaux. Les dangers liés au prix des médicaments ne relèvent donc pas seulement d'une menace future : ils sont déjà bien réels, et profondément préoccupants.

8. DEMANDES

Pour un accès équitable et durable aux traitements de qualité

L'UFC-Que Choisir formule les demandes suivantes dans une perspective claire : garantir à toutes et tous un accès égalitaire, durable et solidaire aux meilleurs soins et traitements, dans le cadre d'un système de santé financièrement soutenable.

1. Instaurer une transparence complète du marché pharmaceutique

L'UFC-Que Choisir demande une transparence intégrale sur le fonctionnement du marché du médicament, en particulier :

- sur les prix réels payés par les États pour les traitements ;
- sur les données des essais cliniques, leur qualité et leur publication ;
- sur la propriété intellectuelle, les brevets et les licences associées aux médicaments ;
- sur l'histoire économique et financière des produits de santé, notamment les investissements privés et subventions publiques qui ont permis leur développement.

2. Négocier à l'échelle européenne pour créer un rapport de force plus favorable

L'UFC-Que Choisir appelle à la mise en place de négociations conjointes entre plusieurs pays européens afin :

- de renforcer le pouvoir de négociation des autorités publiques face aux laboratoires pharmaceutiques ;
- d'éviter les mises en concurrence entre pays ou les menaces de retrait du marché formulées par les industriels.

3. Maintenir une exigence élevée dans l'évaluation des médicaments

L'association demande que soit conservé un haut niveau d'exigence dans l'évaluation des médicaments, en particulier :

- sur la robustesse méthodologique des essais cliniques ;

4. Activer la licence d'office pour garantir l'accès aux médicaments

L'UFC-Que Choisir invite le Gouvernement et le Comité économique des produits de santé à rappeler l'existence et, le cas échéant, à mobiliser l'instrument juridique de la licence d'office, notamment :

- en cas d'exigence de prix excessifs par les industriels ;
- en cas de refus de mise sur le marché faute d'accord tarifaire.

Ce levier légal doit s'inscrire comme un outil opérationnel des politiques du médicament.

5. Faire que les financements de la santé et des soins y soient pleinement consacrés, y compris dans la négociation des prix des médicaments

L'UFC-Que Choisir demande que les financements publics destinés à la santé soient dictés par cet impératif et que ne prennent pas une

place prépondérante dans les négociations de prix des dimensions de politique industrielle, d'attractivité économique ou d'emploi sur le territoire. Ces objectifs, s'ils peuvent être légitimes, doivent relever de dispositifs budgétaires et politiques distincts, extérieurs au système de santé.

6. Relocaliser la production de traitements essentiels et assurer une souveraineté sanitaire

L'UFC-Que Choisir réitère la demande le développement d'une production publique ou relocalisée pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, en particulier ceux en situation ou à fort risque de pénurie. Cette stratégie ne doit pas déresponsabiliser les industriels quant à la production et commercialisation de traitements anciens et nécessaires. Il est indispensable de rééquilibrer le compromis entre valorisation de l'innovation et production de traitements essentiels accessibles, afin que tous les besoins de santé soient couverts.

9. BIBLIOGRAPHIE

Abhyankar D., 2018, « Ipilimumab: A tale of twists and turns », *South Asian Journal of Cancer*, 7, 3, p. 193-194.

https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_231_17

Assurance Maladie, 2024, « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses »,.

Benoît C., Nouguez É., 2018, « De l'administration des prix à la régulation du marché : enjeux et modalités de la fixation des prix des médicaments en France depuis 1948 », *Revue française des affaires sociales*, 3, p. 91-109. <https://doi.org/10.3917/rfas.183.0091>

Birch, K., Muniesa, F. (dirs.), 2020, *Assetization: Turning Things into Assets in Technoscientific Capitalism*, Cambridge, The MIT Press (Inside Technology), 1 p.

Bliman M., Les Echos, 2009, « Merck et Schering-Plough créent un nouveau géant de l'industrie pharmaceutique », *Les Echos*.

Brigand T., 2024, *La cellule, l'industrie et l'hôpital. Le système de santé face à la promesse CAR-T*, Thèse de doctorat, EHESS.

Brigand T., Juven P.-A., Vincent F., 2025, « Prescribing High-Priced Cancer Drugs: Rethinking Physicians' Choice Regarding Expensive Treatments », *Qualitative Health Research*, p. 10497323251323223.

<https://doi.org/10.1177/10497323251323223>

Cancer Research Laboratory, s. d., « The Story of Yervoy (Ipilimumab) »,.

Cassier M., 2023, *Il y a des alternatives: une autre histoire des médicaments (XIXe-XXIe siècle)*, Paris, Seuil (Liber), 331 p.

CCNE, 2020, « Avis 135, L'accès aux innovations thérapeutiques : enjeux éthiques »,.

CEPS, 2024, « Rapport d'activité 2023 »,.

Challenges, 2007, « Schering-Plough acquiert Organon pour 11 milliards », *Challenges*.

Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2025, « Tensions et ruptures de stock de médicaments déclarées par les industriels : quelle ampleur, quelles conséquences sur les ventes aux officines »,.

Doganova L., 2015, « Que vaut une molécule ? Formulation de la valeur dans les projets de développement de nouveaux médicaments », *Revue d'anthropologie des connaissances*, 91, 1, p. 17-38. <https://doi.org/10.3917/rac.026.0017>

Doganova L., Rabeharisoa V., 2016, « Making rareness count: testing and pricing orphan drugs »,.

Formindep C., 2017, « Le disease mongering à l'heure de la médecine « personnalisée » », *Les Tribunes de la santé*, 55, 2, p. 37-44. <https://doi.org/10.3917/seve.055.0037>

France Assos Santé, 2025, « Pénuries de produits de santé : notre classement des laboratoires sanctionnés en 2024 », France Assos Santé.

Gaudillière J.-P., 2015, « Maniere Industrielle de savoirs », dans *Histoire des sciences et des savoirs: Le siècle des technosciences (depuis 1914)*.

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

GEMME, 2025, « Le prix du générique en France : 41% inférieurs à la moyenne des prix européens »,.

GEMME, Smart Pharma Consulting, 2022, « Economie des génériqueurs »,.

Haute Autorité de Santé, 2024, « Rapport d'activité de la commission de la transparence pour 2023 »,.

Heine R.J.S.D., Thielen F.W., Mathijssen R.H.J., Leeuwen R.W.F. van, Franken M.G., Uyl-de Groot C.A., 2024, « Applying a cost-based pricing model for innovative cancer treatments subject to indication expansion: A case study for pembrolizumab and daratumumab », PLOS ONE, 19, 2, p. e0293264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293264>

Juven P.-A., 2019, « 9. La valeur des médicaments : calculs et controverses », dans Les politiques de lutte contre le cancer en France, Presses de l'EHESP, p. 179-198. <https://doi.org/10.3917/ehesp.caste.2019.01.0179>

Kang H.Y., 2020, « Patents as Assets: Intellectual Property Rights as Market Subjects and Objects », <https://doi.org/10.7551/mitpress/12075.003.0004>

Kang S.P., Gergich K., Lubiniecki G.M., Alwis D.P. de, Chen C., Tice M.A.B., Rubin E.H., 2017, « Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic », Annals of Oncology, 28, 6, p. 1388-1398. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx076>

Lapôtre-Ledoux B., Remontet L., Uhry Z., Dantonny E., Grosclaude P., Molinié F., Woronoff A.-S., Lecoffre-Bernard C., Lafay L., Defossez G., D'Almeida T., Réseau français des registres de cancers Francim, 2023, « Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 »,.

Lawrence R., 2021, « Most therapies tested in phase 3 cancer trials fail to confer meaningful survival benefit », Healio.com.

Ledley F.D., McCoy S.S., Vaughan G., Cleary E.G., 2020, « Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies », JAMA, 323, 9, p. 834-843. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0442>

Maguet O., 2020, La santé hors de prix: l'affaire Sovaldi, Paris, Raisons d'agir éditions, 212 p.

Mazzucato M., 2014, The entrepreneurial state: debunking public vs. private sector myths, Revised edition, London ; New York, Anthem Press (Anthem frontiers of global political economy), 237 p.

Médecins Sans Frontières Access Campaign, 2016, « Untangling The Web of Antiretroviral Price Reductions 18th edition ».

Moine-Dupuis I., 2019, « Les biens de santé sont-ils privés ou communs ? », Études, Avril, 4, p. 57-66. <https://doi.org/10.3917/etu.4259.0057>

Montalban M., 2011, « La financiarisation des Big Pharma: De l'insoutenable modèle blockbuster à son dépassement ? », Savoir/Agir, 16, 2, p. 13-21. <https://doi.org/10.3917/sava.016.0013>

ENQUÊTE SUR LE PEMBROLIZUMAB, TRAITEMENT EMBLÉMATIQUE DES DÉRIVES D'UN MODÈLE PHARMACEUTIQUE INSOUTENABLE

Morant A.V., Vestergaard H.T., 2018, « European Marketing Authorizations Granted Based on a Single Pivotal Clinical Trial: The Rule or the Exception? », *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 104, 1, p. 169-177. <https://doi.org/10.1002/cpt.900>

Naci H., Murphy P., Woods B., Lomas J., Wei J., Papanicolas I., 2025, « Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis », *The Lancet*, 405, 10472, p. 50-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02352-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02352-3)

Pardoll D., 2014, « Immunotherapy: It Takes a Village », *Science*, 344, 6180, p. 149-149. <https://doi.org/10.1126/science.344.6180.149-a>

Parlement européen, 2020, « Pénurie de médicaments dans l'UE : les causes et les solutions », *Thèmes | Parlement européen*.

Roy V., 2017, *The Financialization of a Cure: A Political Economy of Biomedical Innovation, Pricing, and Public Health*, Thèse de doctorat.

Roy V., King L., 2016, « Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines », *BMJ*, 354, p. i3718. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3718>

Salcher-Konrad M., Naci H., Davis C., 2020, « Approval of Cancer Drugs With Uncertain Therapeutic Value: A Comparison of Regulatory Decisions in Europe and the United States », *The Milbank Quarterly*, 98, 4, p. 1219-1256. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12476>

Sanofi, 2025, « Actions, structure et vote »,.

Shaywitz D., 2017, « The Startling History Behind Merck's New Cancer Blockbuster », *Forbes*.

Shen C., Ferro E.G., Xu H., Kramer D.B., Patell R., Kazi D.S., 2021, « Underperformance of Contemporary Phase III Oncology Trials and Strategies for Improvement », *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19, 9, p. 1072-1078. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7690>

Tenhunen O., Lasch F., Schiel A., Turpeinen M., 2020, « Single-Arm Clinical Trials as Pivotal Evidence for Cancer Drug Approval: A Retrospective Cohort Study of Centralized European Marketing Authorizations Between 2010 and 2019 », *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108, 3, p. 653-660. <https://doi.org/10.1002/cpt.1965>

Tillement J.-P., Bertrand D., Lechat P., 2023, « Rapport 23-18. Pénuries de médicaments, stocks de sécurité, indépendance nationale et législation de l'Union européenne », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 207, 9, p. 1165-1178. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.09.003>

10. BASE DE DONNÉES

Date	Indication	Ligne	SMR	ASMR	Phase des essais-pilots	Nature de la demande	Population cible, fourchette basse	Population cible, fourchette haute	Commentaires
16/03/2016	Mélanome avancé non résécable ou métastatique	1er ligne	Important	IV	I/II et III	Inscription	2687	3121	En raison du niveau de preuve de la démonstration d'efficacité (étude en ouvert, analyses intermédiaires différentes, recherches de doses en phase tardive de développement), KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV), dans cette indication.
03/05/2017	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont	2em ligne	Important	IV	III	Extension d'indication	6800	6800	

	les tumeurs expriment PD-L1								
03/05/2017	Mélanome avancé non résécable ou métastatique	1er ligne	Important	IV	III	Réévaluation	3200	3200	
17/05/2017	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	1er ligne	Important	III	III	Extension d'indication	6000	6000	
21/02/2018	Carcinome Urothélial avancé ou métastatique	2em ligne ou plus	Important	IV	III	Extension d'indication	2300	2300	
04/04/2018	Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par	2em ligne ou plus	Important	V	III	Extension d'indication	150	150	Critique par la HAS "des données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multicohortes, en cours"

	brentuximab vedotin (BV), ou en cas d'inéligibilité à une greffe et après échec d'un traitement par BV								au moment de cette évaluation.
20/02/2019	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	1er ligne	Important	III	III	Extension d'indication	17600	20600	
26/06/2019	Mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique.	Traitement Adjuvant	Important	III	III	Extension d'indication	1900	1900	
10/09/2019	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde	1er ligne en association	Important	III	III	Extension d'indication	7000	7000	En détail, la commission de la transparence a hésité entre AMSR IV et III, notamment sur la question du gain en survie globale. Cela a finalement

									été départagée par la voie du Président, alors que sur le dernier vote, il y avait égalité.
13/05/2020	Carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.	1er ligne en association	Important	III	III	Extension d'indication	5500	8000	
03/06/2020	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .	1er ligne	Important	III	III	Extension d'indication	5073	6156	Différences entre les ASMR en association ou monothérapie tiennent au profil de tolérance, moindre avec la chimiothérapie.
03/06/2020	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .	1er ligne en association	Important	IV	III	Extension d'indication			

03/03/2021	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$	2em ligne ou plus	Important	IV	II/III	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	7570	7570	SMR Insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK, après une chimiothérapie antérieure.
02/06/2021	Cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), <u>uniquement</u> chez les patients non résécables d'emblée.	1er ligne	Important	IV	III	Extension d'indication	1084	1084	SMR Insuffisant pour les patients résécables d'emblée

08/09/2021	Lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures	2em ligne ou plus	Important	IV	III	Extension d'indication	245	245	
04/11/2021	Cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique	1er ligne en association			III	Autorisation d'accès précoce			

15/12/2021	Cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif <u>uniquement de type I</u> (classification Sievert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .	1er ligne en association	Important	III	III	Extension d'indication	1875	1875	Avis défavorable au remboursement dans le traitement de première ligne d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif de type II ou III (classification Sievert) localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .
17/03/2022	Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie	2em ligne ou plus			III	Autorisation d'accès précoce			

17/03/2022	Cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence	Traitement Adjuvant			III	Autorisation d'accès précoce			
22/03/2022	Carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à un stade avancé	1er ligne en association	Important	III	III	Extension d'indication			Evaluation dans une association avec le lenvatinib à l'initiative d'un autre laboratoire. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324073/fr/kisplyx-lenvatinib
30/03/2022	Cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Sievert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les				III	Autorisation d'accès précoce			Evaluation sur cette indication déjà faite et publiée le 15/12/2021. Question envoyée à la HAS

	tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10								
30/03/2022	Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.	2em ligne ou plus	Important	III	III	Extension d'indication	1630	1630	
06/04/2022	Cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie	1er ligne	Important	III	III	Extension d'indication	1035	1180	

	antérieure pour la maladie métastatique.								
07/09/2022	Cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1	1er ligne			III	Autorisation d'accès précoce			
14/09/2022	Cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .	1er ligne	Important	III	III	Extension d'indication	720	720	
07/12/2022	Mélanome de stade IIB, IIC ou III ayant eu une résection complète (patients adultes et des adolescents âgés de 12)	Traitement Adjuvant	Important	III	III	Extension d'indication	1494	1494	
07/12/2022	Mélanome avancé non résécable ou métastatique en	1er ligne	Important	III	I/II	Extension d'indication	150	150	Population cible comprise dans l'estimation sur la ligne au-dessus

	pédiatrie (adolescents à partir de 12 ans)								
14/12/2022	Cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.	Traitement Adjuvant	Important	IV	III	Extension d'indication	6640	6640	
04/01/2023	Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine et cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique.	2em ligne	Insuffisant	Sans objet	II	Extension d'indication			
18/01/2023	Carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques	Traitement Adjuvant	Important	IV	III	Extension d'indication	1700	1700	Même avis. La différence de SMR et d'ASMR tient au fait que l'essai avait comme critère d'inclusion les carcinomes à cellules claires, et non les autres, dont il ne dit rien

18/01/2023	Carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires	Traite- ment Adju- vant	Insuffi- sant	Sans objet	III	Extension d'indica- tion			
23/02/2023	Mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète (patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus) et mélanome de stade III après résection complète ou mélanome avancé non résécable ou métastatique (patient adolescent âgés de 12 ans et plus)	Traite- ment adju- vant			III	Autorisa- tion d'ac- cès pré- coce			
30/11/2023	Carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques	Traite- ment adju- vant			III	Autorisa- tion d'ac- cès pré- coce			

14/02/2024	Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10	1er ligne en association	Important	III	III	Extension d'indication	1400	1400	Un part de ce qui est compris dans l'AMM, plus large, en considérée comme ayant un SMR insuffisant et donc ne pouvant justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Distinction se faisant sur la base du design des essais cliniques
28/02/2024	Carcinome rénal avancé uniquement à cellules claires.	1er ligne en association	Important	III	II	Extension d'indication	7355	7355	Selon la transcription, il s'agit d'une demande qui vise déjà l'évaluation du 22 mars 2022, mais dans une formulation plus large intégrant les carcinomes rénaux non à cellules claires, sur la base d'un essai complémentaire de phase II. Sur la base du précédent essai de phase III, continue de valoriser le Keytruda pour les carcinomes avec

									cellules claires, par pour les autres.
28/02/2024	Carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires	1er ligne en association	Insuffisant	Sans objet	II	Extension d'indication			https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/keytruda_14022024_transcription_ct20584.pdf - "La situation me semble un peu particulière parce que pour ce dossier, comme d'ailleurs pour tous les dossiers précédents, ces dernières années, des nouvelles molécules dans le cancer du rein, les AMM couvrent l'ensemble des cancers à cellules rénales, alors que les études randomisées, les études princeps n'incluent systématiquement que les cancers à

									cellules claires ou avec un minimum de composantes à cellules claires. "
21/03/2024	Carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique	1er ligne en association			III	Autorisation d'accès précoce			
21/03/2024	Cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence	Traitement Adjuvant			III	Autorisation d'accès précoce			
27/03/2024	Carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique.	1er ligne en association	Important	IV	III	Extension d'indication	3220	3220	
11/09/2024	Carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques	Traitement Adjuvant	Important	IV	III	Réévaluation à la demande du laboratoire	1700	1700	Amélioration par rapport à la précédente ASMR (18/01/2023) sur la base de nouvelles données complémentaires

12/09/2024	Carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine	1er ligne en association			III	Autorisation d'accès précoce			
12/09/2024	Carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine	1er ligne en association			III	Autorisation d'accès précoce			
25/09/2024	Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1	1er ligne en association	Important	IV	III	Extension d'indication	280	980	
18/12/2024	Carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.	1er ligne en association	Important	III	III	Extension d'indication	6000	6000	"Chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'enfortumab vedotin n'a pas de

									place dans la stratégie thérapeutique faute de données robustes dans cette sous-population."
29/01/2025	Cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence.	Traitement Adjuvant	Modéré	IV	III	Extension d'indication	5025	5025	
12/02/2025	Cancer du col de l'utérus localement avancé de stade III (extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel) - IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum -organes pelviens adjacents-) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014, qui n'ont pas	1er ligne	Important	III	III	Extension d'indication	617	617	

	reçu de traitement définitif préalable.								
13/02/2025	Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .	1er ligne en association			III	Autorisation d'accès précoce			

13/02/2025	Cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III (extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel) - IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum - organes pelviens adjacents) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable.				III	Autorisation d'accès précoce			
						Total	84463	92891	Total établit en tenant compte des réévaluations, de manière à ne pas compter plusieurs fois la même population cible



UFC-QUE CHOISIR

Fondée en 1951, l'UFC-Que Choisir est la principale association de consommateurs française. Elle informe, conseille, défend les consommateurs et se mobilise pour une consommation responsable, respectueuse des enjeux sanitaires, environnementaux et sociétaux.