LE SCÉNARIO ET LES **ACTEURS**

L'innovation pharmaceutique a généré l'arrivée d'une quarantaine de médicaments contenant une nouvelle substance active en Europe en 2018[1]. Ces médicaments ont connu un processus de recherche et développement comprenant des étapes précises et distinctes. D'abord, il y a bien sûr la découverte et la première synthèse d'une nouvelle molécule, pour laquelle le fabricant déposera une demande de brevet. C'est le début du vaste programme de recherche et développement qui – si tout se passe bien – aboutira à l'autorisation de mise sur le marché.

Philippe Van Wilder, professeur en économie de la santé, École de santé publique de l'Université libre de Bruxelles.

Avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le produit passe du stade de « molécule expérimentale » à celui de médicament enregistré, permettant à des patients d'y accéder si indiqué. Cependant, il faudra encore qu'un prix soit fixé et qu'éventuellement un remboursement soit obtenu ; d'autre part, dès qu'un médicament est disponible, un système de pharmacovigilance doit être implémenté par le fabricant afin de recueillir les effets indésirables éventuels et d'en avertir les autorités compétentes. En fonction de l'étape du cycle de vie d'un médicament, la firme pharmaceutique aura des contacts avec une multitude d'acteurs différents. Nous passons en revue ces différentes étapes et les acteurs principaux.

Le brevet

Le brevet permet de protéger le droit d'utilisation de la nouvelle substance, car il octroie à son titulaire un droit exclusif d'interdiction[2]. Le brevet demandé par une firme pharmaceutique, dans un monde globalisé, se fera fréquemment par une demande de brevet international par le biais du Traité de coopération en matière de brevets[3] (Patent Cooperation Treaty, ou PCT). Si le brevet est accordé, la firme dispose d'une protection exclusive de vingt ans à partir de la date de demande du brevet. Comme le temps de développement prend plusieurs années, la durée de protection après l'AMM est parfois assez réduite pour amortir les coûts de recherche et développement (R&D) du médicament. En dehors du brevet, il y a dans certains cas des certificats complémentaires de protection, par exemple pour des médicaments utilisés en pédiatrie. En Belgique, l'information se trouve sur le site du SPF Économie. Il est à noter que si les firmes pharmaceutiques sont titulaires de brevets de médicaments, le mode d'action de ces médicaments se base souvent sur de la recherche biomédicale initiale faite au sein des universités et centres de recherche ; dans ce sens, la découverte biomédicale dans les institutions publiques a un impact important sur l'agenda de la R&D du monde pharmaceutique privé.

Avoir accès à un nouveau médicament, c'est aussi exposer des personnes à une substance, chimique ou biologique.

L'autorisation de mise sur le marché

Avoir accès à un nouveau médicament, c'est aussi exposer des personnes à une substance, chimique ou biologique, dont on espère qu'elle va se révéler efficace pour combattre une maladie sans qu'elle soit associée à une toxicité importante. La balance entre l'efficacité et la tolérance est connue comme le rapport bénéfice-risque ; l'AMM ne sera accordée que si ce rapport bénéfice-risque est positif. Cette AMM s'obtient par procédure centralisée pour l'ensemble des vingt-sept États membres de l'Union européenne (EU) ou par procédure nationale. Cependant, la procédure centralisée est fortement utilisée en médecine humaine, car elle est obligatoire pour tous les médicaments développés dans les maladies virales, le cancer, le diabète, les maladies neuro-

1. EMA, *Annual Report 2018*, www.ema.europa.eu.
2. https://economie.fgov.be.
3. Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, www.wipo.int.

dégénératives, les maladies auto-immunitaires ou de dysfonctionnement immunitaire, les médicaments développés par la biotechnologie, les médicaments de thérapie avancée et les médicaments orphelins pour maladies rares.

Cette procédure centralisée reprend donc essentiellement ce qui est considéré comme médicament innovant. La Commission européenne est compétente en la matière ; son souci est de protéger et de promouvoir la santé, tout en insistant sur le marché libre entre États membres. Sa décision est prise après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA) située à Amsterdam depuis le Brexit. Les critères de décision sont la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la tolérance du médicament.

La procédure d'admission au remboursement se déroule parallèlement à la procédure de fixation du prix.

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) fait partie du SPF Santé publique et est le relais belge qui fournit l'autorisation nationale. Au sein de l'AFMPS, c'est la Commission pour les médicaments à usage humain (CMH) qui fournit les avis concernant les demandes d'AMM. La CMH se compose de huit membres effectifs et de huit membres suppléants ; ces membres sont choisis en fonction de leur expérience liée aux médicaments à usage humain et de leur expertise spécifique dans les domaines par exemple de pharmacologie, de pharmacie hospitalière, de médecine interne ou de thérapies avancées.

La pharmacovigilance

L'AFMPS est également l'agence compétente en matière d'autorisation de protocoles d'études cliniques, de programmes d'usage compassionnel et de programmes médicaux d'urgence. Elle assure également le suivi national dans le domaine de la pharmacovigilance. Les fabricants sont ainsi tenus de déposer régulièrement des rapports (*periodic safety update reports,* ou PSUR), reprenant l'ensemble des effets indésirables constatés en pratique réelle, peu importe le lien de causalité éventuelle entre médicament et effet indésirable.

La fixation du prix

Après l'AMM, il faut fixer le prix du médicament : ceci est une compétence nationale qui en Belgique est du ressort du SPF Économie, PME, Classes moyennes et Énergie. Le service des prix de la direction générale de la réglementation économique du SPF Économie, sur base d'avis de la Commission des prix des spécialités pharmaceutiques (Commission des médicaments), fixera le prix maximal applicable en Belgique.

La Commission des prix des spécialités pharmaceutiques est composée de membres venant des organisations représentatives des travailleurs, des organismes assureurs, des intérêts familiaux, des coopératives de consommation, de l'industrie, du commerce de gros, de la pharmacie et des classes moyennes, ainsi que des membres délégués de différents ministères.

Le service des prix du SPF Économie collabore avec la direction générale de l'Inspection économique pour contrôler l'application de la réglementation des prix. À noter également que l'Autorité belge de la concurrence (ABC)[4] poursuit les pratiques anticoncurrentielles qui faussent le marché, telles que les abus de position dominante. On se souvient que l'ABC en octobre 2019 a enquêté dans le domaine des médicaments biologiques sur « *des pratiques restrictives de concurrence visant à limiter, à retarder, voire à empêcher l'entrée sur le marché ou l'expansion de médicaments biosimilaires concurrents de médicaments existants* »[5].

Le remboursement

Si le fabricant fait également une demande de remboursement auprès de la Commission de remboursement des médicaments (CRM) de l'Institut national d'assurance maladie et invalidité (Inami), la procédure d'admission au remboursement se déroule parallèlement à la procédure de fixation du prix. La CRM[6] propose des modifications de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables ; elle est chargée de traiter les demandes d'admission de nouvelles spécialités pharmaceutiques ou de vérifier les modifications des conditions de remboursement des spécialités déjà remboursables. La CRM compte vingt-neuf membres venant de différentes organisations dans le domaine de la santé. Les membres ayant un droit de vote font

4. www.abc-bma.be.
5. www.concurrence.be.
6. www.inami.fgov.be.

partie du monde académique universitaire, des organismes assureurs, des associations professionnelles représentatives du corps médical ou des pharmaciens. Les membres délégués par les associations professionnelles de l'industrie pharmaceutique (pharma.be et Medaxes), les membres représentant les ministres des Affaires sociales, de la Santé publique et des Affaires économiques et le membre représentant le Service d'évaluation et de contrôle médicaux de l'Inami n'ont pas droit au vote. La CRM donne également des avis de gestion pharmaceutique ; elle propose au Comité de l'assurance de l'Inami des règles interprétatives concernant le remboursement de spécialités pharmaceutiques.

Le remboursement et la fixation de prix d'un médicament sont étroitement liés même si gérés par des institutions différentes.

La ministre de l'Économie[7] veut concilier à la fois les intérêts des consommateurs et ceux des entreprises qui plaident pour un niveau de prix acceptable afin d'assurer un niveau de rentabilité suffisant. L'Inami par contre doit veiller à ce que l'accès à l'innovation pharmaceutique ne mette pas en difficulté la durabilité de l'assurance soins de santé et indemnités.

Le prix maximal attribué par la Commission des prix du SPF Économie ne coïncide donc pas nécessairement avec la base de remboursement proposée par la CRM. Ceci est d'autant plus vrai que le coût annuel de médicaments innovants peut de nos jours dépasser les dizaines de milliers d'euros par patient. Les cas les plus parlant concernent les produits orphelins : fin 2019 on apprenait dans les médias que le prix unitaire demandé par le fabricant Novartis pour le traitement Zolgensma® serait de 1,9 million d'euros.

L'évaluation des technologies de la santé

Le remboursement devient une condition *sine qua non* pour l'accès aux médicaments innovants vu leur coût souvent élevé, dépassant les moyens individuels des patients. Dès lors, au sein de la CRM, une évaluation relative[8] est adoptée : est-ce que le surcoût lié à un nouveau médicament, par rapport aux alternatives existantes, est proportionnel à sa plus-value thérapeutique ? L'économie de la santé et l'évaluation des technologies de la santé (*health technology assessment*) permettent de réaliser ces évaluations. C'est le résultat de telle évaluation qui expliquera que la base de remboursement proposée pour un médicament est souvent inférieure au prix maximal demandé/obtenu par le fabricant. Ce n'est qu'en cas de plus-value thérapeutique démontrée qu'un prix plus élevé que celui des alternatives peut être envisagé pour un nouveau médicament. Si la base de remboursement acceptée est inférieure au prix maximal, le prix appliqué sera adapté en conséquence, sauf en cas de déconnexion entre prix et base de remboursement (mais la différence ne peut pas être payée par le patient).

Au sein de l'Inami, les experts internes vont réaliser ces évaluations dans les délais (décision endéans les 180 jours) prévus par la directive européenne (dir. 89/105). En dehors de la procédure de remboursement, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)[9] réalisera, de façon indépendante et standardisée, des évaluations du même type. Ses évaluations sont le résultat d'équipes multidisciplinaires et sont réalisées selon les bonnes pratiques en la matière ; elles profitent bien sûr de l'absence des délais légaux à respecter en cas de remboursement.

Les contrats

Depuis 2010, l'assurance maladie et invalidité (de nos jours assurance soins de santé et indemnités) dispose d'un outil supplémentaire pour concilier d'une part des prix élevés et d'autre part le respect de l'efficience : les contrats (nommés « article 81 » ou « article 111 » en référence aux arrêtés royaux respectifs). Ces contrats sont en fait des conventions entre l'autorité compétente et le fabricant pour cadenasser l'utilisation d'un nouveau médicament dans des conditions spécifiques et temporaires de remboursement. En cas de dépassement budgétaire, le fabricant compensera, d'une façon ou d'une autre, l'excès budgétaire par exemple en remboursant à l'Inami (cette fois) sur base annuelle le montant du dépassement budgétaire.

Depuis, l'initiative Beneluxa[10] regroupe plusieurs États membres dans le but de mieux anticiper l'arrivée de nouveaux médicaments (*horizon scanning*) et d'être mieux informé sur les aspects thérapeutiques et financiers liés aux nouveaux médicaments. Ceci devrait permettre d'être dans une meilleure position de négociation face aux firmes pharmaceutiques multinationales. ■

7. https://economie.fgov.be.
8. www.inami.fgov.be.
9. https://kce.fgov.be.
10. https://beneluxa.org.