

ACCESSIBILITE ET DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS

RECOMMANDATIONS POLITIQUES

SYMPOSIUM 8 NOVEMBRE 2018



TEST achats

Kom op 
tegen Kanker

Les trois organisations ont travaillé ensemble sur les propositions politiques et, dans ce cadre, nous avons pu nous appuyer utilement sur le feed-back d'un groupe d'experts (conseil consultatif).

Nous adressons nos remerciements à tous les experts qui ont pris part à l'élaboration des propositions politiques. Leur implication ne signifie pas qu'ils sont d'accord avec les propositions. S'il devait subsister d'éventuelles erreurs ou lacunes, elles relèvent uniquement de la responsabilité de Kom op tegen Kanker, Médecins du Monde et Test-Achats.

Francis Arickx, Jean-Jacques Cassiman, Irina Cleemput, Jacques De Grève, Remy Demeester, Ri De Ridder, Anne Hendrickx, Frank Hulstaert, Isabelle Huys, Anneleen Lintermans, Raf Mertens, Serge Muyldermans, Mattias Neyt, Joris Van Assche, Walter Van Dyck, Kris Van haecht, Jozefien Van Herpe, Geertrui Van Overwalle, Ciska Verbaanderd.

Les documents d'analyse des recommandations politiques:

- <https://www.medecinsdumonde.be/prix-du-medicament>
- www.medicamentstropchers.be

Recommandations politiques

SYMPOSIUM

'Accessibilité et développement des médicaments'

le 8 novembre 2018

Kom op tegen Kanker, Test Achats, Médecins du Monde

L'augmentation des prix des nouveaux médicaments se poursuit, mettant sous pression le budget de l'assurance-maladie. En juin 2018, une projection de l'INAMI estimait que le budget de l'Assurance Maladie-Invalidité serait dépassé d'un demi-milliard d'euros en 2019. Ce dépassement est causé en grande partie par le remboursement de certains traitements prometteurs contre le cancer, comme l'immunothérapie. Il est essentiel que les patients puissent accéder à ces traitements, mais leur impact budgétaire ne va pas sans poser problème : d'autres traitements utiles ne seront pas remboursés ou des choix délicats devront être faits dans d'autres domaines politiques.

Dans le même temps, l'arrivée de médicaments répondant à des besoins urgents, comme de nouveaux antibiotiques et de nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer, continue de se faire attendre et de très nombreux cancers ont toujours un pronostic défavorable. Parallèlement, il y a profusion de médicaments très semblables contre d'autres affections.

Test Achats, Kom op tegen Kanker et Médecins du Monde organisent le 8 novembre 2018 un symposium sur cette problématique à la Chambre des représentants. Nous espérons inspirer à la fois le débat parlementaire et les programmes des partis politiques à l'approche des prochaines élections. Cette initiative est également le moyen pour nous d'informer la population sur cette problématique et de la sensibiliser.

Des experts présenteront des modèles différents pour l'organisation et la rémunération du développement des médicaments. Un débat sur les principales recommandations politiques avancées par Test Achats, Kom op tegen Kanker et Médecins du Monde s'engagera avec des représentants des patients, des médecins, des universités, de l'industrie pharmaceutique et des mutualités ainsi que des pouvoirs publics et des responsables politiques belges et européens. Nous ferons savoir comment les partis politiques réagissent à nos recommandations politiques.

Nous présentons ici ces propositions sous forme de liste. À chaque recommandation politique correspond un document analysant en profondeur la problématique à laquelle la recommandation entend apporter une solution.

Nos recommandations ont trois objectifs : nous voulons que **nos soins de santé offrent des traitements de la meilleure qualité possible, que ces traitements soient accessibles pour chaque patient et que cette accessibilité soit garantie à long terme**. En parallèle, nous souhaitons que ces recommandations stimulent des **modèles différents pour le développement des médicaments**, l'idée étant

d'obtenir **des médicaments abordables et offrant une valeur ajoutée importante** contre des affections pour lesquelles il n'existe toujours pas de traitement efficace ou uniquement des traitements très chers.

Ces recommandations concernent également toutes les étapes de la vie d'un médicament : la recherche et le développement, l'accès au marché, le remboursement par l'assurance-maladie et la prescription de médicaments dans la pratique médicale.

Dans le système actuel de **recherche et développement**, la recherche est trop poussée dans certains domaines et pas assez dans d'autres. Les monopoles bâtis sur des brevets concourent aux prix très élevés, raison pour laquelle nous devons explorer d'autres pistes en matière de développement des médicaments. À court terme, les autorités peuvent encourager ces autres pistes en investissant dans des études cliniques. À plus long terme, le développement des médicaments devra s'appuyer sur d'autres formes organisationnelles et sur de nouveaux systèmes de rémunération (*recommandation 1. Nouvelles approches pour le développement des médicaments*). Par ailleurs, les pouvoirs publics injectent déjà des sommes importantes dans la recherche universitaire, à la base de nouveaux médicaments. La collectivité paye donc deux fois : une première fois par les investissements dans la recherche et une deuxième fois par l'assurance-maladie. Les pouvoirs publics ont toutes les raisons de veiller à ce que ces montants soient correctement utilisés et ils doivent poser leurs conditions au financement de la recherche, par exemple en débloquant des moyens pour la recherche en fonction des besoins médicaux les plus importants, en exigeant que les résultats et les données des recherches financées par le secteur public soient publiés et en imposant des conditions qui garantissent l'accessibilité financière des médicaments développés au moyen de fonds publics (*recommandation 2. Conditions au financement public de la recherche*).

Il existe d'ores et déjà des entités non commerciales qui développent des médicaments en dehors des entreprises pharmaceutiques classiques. Mais lorsque ces organisations souhaitent **commercialiser un médicament**, elles se heurtent à une réglementation encore beaucoup trop adaptée aux besoins de l'industrie. C'est pourquoi nous plaidons en faveur d'une modification de la procédure d'autorisation de mise sur le marché afin qu'elle soit ouverte aux entités non commerciales (*recommandation 10. Réforme de la procédure de mise sur le marché*). Il peut arriver que des médicaments soient retirés du marché, notamment parce que leurs ventes ne sont pas assez rentables aux yeux de la société concernée. Si ces médicaments ont de l'importance pour la qualité ou la viabilité financière des soins, les autorités se doivent alors de prendre des mesures (*recommandation 9. Mesures visant à empêcher la disparition du marché de médicaments importants*).

Lorsqu'un nouveau médicament apportant une valeur ajoutée aux patients est mis sur le marché, il est important que la décision de le **rembourser** soit prise le plus vite possible afin que les patients y aient accès. Or, tous les médicaments nouvellement commercialisés n'apportent pas une valeur ajoutée importante. Les autorités disposant de moyens financiers limités, elles se doivent de **porter un regard critique sur la valeur ajoutée** des nouveaux médicaments, et, par conséquent, refuser dans certains cas leur remboursement ou le prix qui en est demandé (*recommandation 3. Les autorités doivent faire des choix*).

Afin de pouvoir évaluer correctement la valeur ajoutée d'un nouveau médicament, les autorités doivent disposer de données suffisantes, ce qui n'est possible que si les firmes effectuent des études comparatives entre le nouveau traitement et le meilleur traitement disponible (*recommandation 7. Les firmes doivent être tenues de mener des études comparatives avec le(s) meilleur(s) traitement(s) existant(s) avant l'enregistrement d'un nouveau médicament*). Par ailleurs, l'évaluation de la valeur ajoutée d'un médicament doit aussi laisser davantage de place à la coopération européenne (*recommandation 4. Coopération internationale*).

S'agissant de **la décision de remboursement**, les autorités et les firmes doivent s'accorder sur un prix juste, c'est-à-dire un prix qui garantit à la firme une marge bénéficiaire raisonnable tout en restant

abordable pour la collectivité. Pour que cette discussion puisse avoir lieu, il est essentiel de parvenir à davantage de transparence sur le coût de la recherche et du développement, qui constitue un argument de poids pour justifier le niveau élevé des prix (*recommandation 6. Transparence*). La question de la transparence se pose également en ce qui concerne le niveau des prix payés par l'assurance-maladie pour les nouveaux médicaments. Il n'est pas rare que les autorités et les firmes concluent des conventions contenant une remise de prix confidentielle. Dans la mesure où ce système maintient les prix à un niveau élevé et rend impossible le contrôle démocratique de l'utilisation des moyens publics, nous plaidons pour une suppression des conventions visant à négocier des remises de prix secrètes (*recommandation 5. Conventions*).

Nous avançons par ailleurs une série d'autres stratégies pour faire baisser les prix. Il faut tout d'abord que les pays renforcent leur coopération pour améliorer leur position de négociation face à l'industrie pharmaceutique. Si les prix élevés menacent la santé publique, il doit être envisageable de recourir aux licences obligatoires (*recommandation 4. Coopération internationale*). La concurrence, également, est un élément important pour obtenir des prix abordables. Dans cet ordre d'idées, il incombe aux autorités de concurrence de surveiller plus activement le marché des médicaments et d'agir lorsque des firmes se livrent à des pratiques anticoncurrentielles. Les autorités doivent aussi veiller à ce que les médicaments biosimilaires prennent pied en Belgique afin qu'une concurrence soit possible entre les médicaments de marque d'origine et les biosimilaires. Cela implique par exemple d'inciter les **prescripteurs** de ces médicaments à prescrire les médicaments biosimilaires les moins onéreux (*recommandation 8. Une plus grande concurrence*).

Quelques idées reprises dans plusieurs recommandations :

- **Les citoyens et les patients** doivent être **associés** à la politique relative au développement des médicaments, à leur mise sur le marché et à leur remboursement.
- **Le renforcement de la coopération internationale est une nécessité**, par exemple en matière d'évaluation de la valeur ajoutée des médicaments (évaluation des technologies de santé – ETS) et en ce qui concerne la négociation du prix d'un médicament avec l'industrie pharmaceutique.
- **Les autorités doivent exprimer plus clairement ce qu'elles attendent** des chercheurs et des développeurs de médicaments, en précisant par exemple les domaines dans lesquels il y a nécessité médicale, en indiquant clairement le budget disponible pour des médicaments en développement et prochainement commercialisés.
- Il faut davantage d'**ouverture** et de **transparence**. Les autorités doivent communiquer en toute transparence sur les décisions de remboursement, la totalité des publications et des données de recherche doit être accessible au public, les remises de prix secrètes doivent disparaître. Les firmes doivent être transparentes sur la formation du prix des médicaments.

RECOMMANDATION 1

Nouveaux modèles de développement des médicaments

- De **nouveaux modèles de développement des médicaments** doivent être mis sur les rails. Ils doivent garantir que :
 - les médicaments sont mis sur le marché à **des prix abordables** ;
 - la collectivité est davantage en mesure de **déterminer les médicaments** qui doivent être développés, de manière à se focaliser sur les besoins médicaux les plus importants.

- Les **autorités** (nationales et européennes) peuvent prendre des mesures en **finançant** à court terme **des études cliniques**. Les programmes de financement existants, comme les études soutenues par le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), doivent être élargis. Les autorités peuvent financer des études cliniques qui débouchent sur de meilleurs traitements et une utilisation plus efficace des ressources (par exemple en déterminant la durée optimale d'un traitement avec un médicament onéreux).
- Au niveau européen, un processus doit être lancé pour mettre en pratique les initiatives les plus prometteuses concernant les autres formes d'organisation du développement des médicaments et les autres formes de financement (financement en amont ou soutien direct à la recherche, et financement en aval ou rémunération des médicaments finis ou récompense pour une étape clé dans le développement des médicaments).
 - Un groupe de travail européen doit déterminer quels sont les modèles les plus prometteurs, comment ils peuvent être développés plus avant et dans quelles conditions. Ce groupe de travail doit être composé de toutes les parties prenantes (associations de patients et de consommateurs, chercheurs, industrie, autorités, mutualités).
 - Le financement de ces modèles peut être assuré par l'UE, les gouvernements nationaux, des organisations philanthropiques qui lèvent des fonds auprès des entreprises (à l'exemple de la Fondation Gates) ou des partenariats entre pays (par exemple, BeNeLuxA).
 - Toutes les recherches financées dans le cadre de ces initiatives doivent satisfaire à certaines conditions, par exemple en ce qui concerne l'accès aux données de recherche (cette transparence doit porter sur toutes les recherches effectuées sur des humains, voir la recommandation 2).

RECOMMANDATION 2

Conditions à la recherche financée par des fonds publics

- Le bailleur de fonds publics doit poser davantage de conditions au financement de la recherche biomédicale. Ces conditions sont, en résumé, les suivantes:
 - Les besoins médicaux et sociétaux doivent jouer un rôle important dans l'allocation de fonds publics à la recherche biomédicale. Dans le cas de la recherche appliquée, le budget doit être réparti dans son intégralité en fonction de ce critère. Quant à la recherche fondamentale, des priorités thématiques larges doivent être fixées pour une partie du budget, l'autre partie sera de préférence attribuée sans conditions de fond.
 - À cet effet, une liste de priorités doit être établie, de manière transparente et scientifiquement fondée, avec les représentants de toutes les parties concernées, y compris des patients et des citoyens. Cette liste doit aussi donner des indications aux sociétés pour mieux orienter leur recherche.
 - Toutes les publications de recherche réalisées au moyen de fonds publics et leurs données sous-jacentes doivent être mises à la disposition du public, moyennant les garanties pour le respect de la vie privée lorsqu'elles contiennent des données à caractère personnel. La Flandre et la Belgique doivent inscrire ce principe dans la loi comme la Communauté française l'a déjà fait pour les publications de recherche. Et ce principe doit être étendu, dans les deux parties du pays, aux données de recherche. Le respect de ces principes doit être contrôlé par les universités, les centres de recherche et les instances publiques de financement. Des mesures d'incitation doivent être prévues pour généraliser leur application.

- Les organismes publics qui financent les recherches doivent imposer des conditions garantissant le caractère abordable et la disponibilité des médicaments auxquels ces recherches ont contribué. Ces conditions doivent figurer dans les contrats que les autorités publiques concluent directement avec les chercheurs et/ou les firmes. Par ailleurs, un cadre commun pour l'octroi socialement responsable de licences à des instituts de recherche doit être convenu et appliqué. Lors de la création de spin-off, les universités doivent garder un droit de regard et des accords préalables doivent être conclus sur l'accessibilité du produit final. Les autorités publiques et les instituts de recherche doivent contrôler l'application des principes convenus et prendre des mesures lorsque ceux-ci sont enfreints.
- Ces conditions sont encore plus importantes lorsque les moyens financiers que les autorités dégagent pour la recherche en vue du développement de médicaments augmentent considérablement.

RECOMMANDATION 3

Les autorités doivent faire des choix

- Les moyens des autorités sont limités, ce qui les oblige à faire des choix intelligents. Les autorités doivent donc parfois dire « non » à un médicament ou au prix demandé par une entreprise pharmaceutique pour un médicament.
- La décision de remboursement doit être prise par un comité d'experts comme la Commission de remboursement des médicaments de l'INAMI et cette décision doit être contraignante.
- Les choix des autorités doivent être déterminés par différents éléments tels que le besoin médical, la valeur ajoutée thérapeutique, le rapport entre le prix et la valeur ajoutée, l'impact budgétaire, le caractère raisonnable des marges bénéficiaires de l'entreprise et les coûts de recherche et de développement consentis par l'entreprise. Ces deux derniers éléments ne sont pas encore pris en considération.
- Les choix faits par les autorités doivent satisfaire aux principes de l'*accountability for reasonableness* (transparence, pertinence, révocabilité, réglementation pour faire respecter l'application des trois premiers critères).
 - Cela peut passer par exemple par une amélioration de la transparence des décisions. Les autorités doivent baser leurs avis sur un cadre explicite précisant à quelles questions il y a lieu de répondre et les critères qui doivent être pris en compte. Les décisions prises et les critères qui les sous-tendent doivent faire l'objet d'un rapport compréhensible pour la population. Tant que l'on recourra aux conventions confidentielles, ce rapport devra également indiquer si cette option a été choisie et pour quelle raison.
 - Les autorités doivent tenir compte des préférences des citoyens lorsqu'elles fixent les critères de décision. Tant le laboratoire citoyen de la Fondation Roi Baudouin que le questionnaire du KCE ont montré comment procéder en pratique. À l'avenir, il y aura lieu d'organiser régulièrement de tels laboratoires citoyens pour que les décideurs de l'assurance-maladie reçoivent un retour d'informations sur leur méthode de travail. En outre, des projets pilotes au sein des commissions de l'INAMI doivent examiner les possibilités de tenir compte des préférences des citoyens dans les décisions.

RECOMMANDATION 4

Coopération internationale

4.1. Coopération en matière de négociation de prix, d'analyse prospective et d'évaluation des technologies de santé

- Les États membres de l'UE doivent unir leurs forces pour négocier les prix avec les firmes pharmaceutiques. Il y aurait lieu d'élargir progressivement les liens de coopération qui se sont tissés depuis quelques années dans différentes régions comme BeNeLuxA, afin d'évoluer à plus long terme vers une négociation des prix à l'échelon européen.
- Afin de mener efficacement les négociations, les différents pays doivent également coopérer pour collecter et évaluer certaines données concernant les médicaments.
- Une coopération plus étroite entre les États membres de l'UE est nécessaire afin de détecter de façon précoce les médicaments importants en cours de conception (analyse prospective – *horizon scanning*) ainsi que pour évaluer la valeur d'un nouveau médicament par rapport aux traitements existants (évaluation des technologies de santé – ETS).

Nous estimons que la proposition de règlement élaborée par la Commission européenne au début de l'année 2018 en vue d'organiser une coopération européenne poussée sur ces aspects devrait être adoptée. Il convient cependant de souligner un certain nombre d'adaptations nécessaires et de points délicats : la méthode communautaire doit garantir des évaluations de haute qualité ; les firmes doivent remettre aux instances chargées de l'ETS l'ensemble des données relatives à leurs études cliniques ; le processus et les résultats doivent être totalement transparents ; et l'indépendance des instances et des experts concernés doit être garantie.

- Lorsque les États membres ne parviennent pas à obtenir un prix juste lorsqu'ils négocient avec une firme pharmaceutique et que le prix du médicament concerné peut dès lors constituer une menace pour la santé publique, ils doivent pouvoir recourir aux licences obligatoires. Il serait nécessaire, à cette fin, de procéder à un certain nombre d'adaptations du cadre législatif en vigueur (voir recommandation 4.2).

4.2. Licences obligatoires

- Lorsque la santé publique est en danger, parce qu'un médicament est tellement cher que les pouvoirs publics ne peuvent plus le payer par exemple ; les autorités doivent recourir aux licences obligatoires. Idéalement, cette option est appliquée au niveau de l'Union européenne ou dans le cadre d'une association d'États membres.
- Nous proposons quelques adaptations des législations en vigueur pour optimiser le fonctionnement de cet instrument :
 - Plusieurs parties concernées doivent pouvoir prendre l'initiative d'une licence obligatoire, y compris le ministre de la Santé publique, et pas uniquement les producteurs de médicaments. Les groupements de citoyens ou de patients concernés doivent également être en mesure d'obtenir une licence obligatoire par la voie judiciaire. Il reste encore à examiner la meilleure façon d'organiser ces adaptations.
 - La législation européenne sur l'exclusivité des données doit intégrer une exception qui rende possible l'octroi de licences obligatoires.
 - S'il est possible d'octroyer des brevets européens, il doit également être possible de délivrer des licences obligatoires européennes. Par conséquent, dans la réglementation sur les brevets européens, il y a lieu d'intégrer une disposition qui autorise le législateur de l'Union

européenne à recourir aux licences obligatoires. Le législateur serait alors en mesure d'invoquer ce droit lorsque se pose un problème de santé publique, comme la non-disponibilité ou la disponibilité limitée d'un médicament en raison de son prix trop élevé. Au niveau européen également, il y a lieu de prévoir une procédure qui permette à des citoyens ou des patients intéressés d'obtenir d'un tribunal l'imposition d'une licence obligatoire.

RECOMMANDATION 5

Contrats

- Le système des conventions pour négocier des remises de prix secrètes doit être aboli. Cela doit se faire au niveau européen car un petit pays comme la Belgique n'y arrivera pas tout seul.
- Les conventions ne peuvent être appliquées que dans des situations exceptionnelles. Elles ne se justifient que dans un nombre restreint de circonstances et elles doivent dès lors être limitées à celles-ci.
 - Les conventions qui visent à collecter des données probantes supplémentaires ou qui conditionnent le remboursement du médicament à ses résultats dans la réalité peuvent être utiles dans des situations de besoin médical non rencontré ou de besoin sociétal important ou lorsque rien n'incite les firmes à réaliser des recherches. Les données provisoires sur la valeur du médicament doivent toutefois être prometteuses et laisser entrevoir une valeur ajoutée potentielle par rapport aux traitements existants.
 - Lorsqu'il existe des incertitudes sur l'impact budgétaire, une convention peut être conclue avec la firme pour convenir, par exemple, du remboursement d'un pourcentage du chiffre d'affaires en fonction des volumes de ventes.

Les accords contenus dans ces conventions appartiennent au domaine public. Une négociation sera donc aussi nécessaire sur ce point parce qu'il est difficile pour notre pays d'agir seul. En outre, une coopération dans le cadre européen est également essentielle pour mettre en place les études cliniques requises et lever ainsi les incertitudes existantes.

- Tant que ces conventions secrètes existeront, un organisme public indépendant doit pouvoir les consulter pour effectuer une évaluation de fond de ce système de remboursement.

RECOMMANDATION 6

Transparence sur le coût de la recherche et du développement

- Les autorités publiques doivent obliger les firmes pharmaceutiques à faire la transparence sur le coût de la recherche et du développement des médicaments. Les entreprises doivent aussi indiquer clairement la partie financée par des ressources publiques, y compris les avantages fiscaux, les subsides et les bourses. Ces données peuvent éventuellement être traitées par les autorités publiques comme des informations commerciales confidentielles.
- Cette information, combinée à d'autres paramètres tels que la valeur ajoutée d'un médicament sur le plan thérapeutique, doit permettre de déterminer un prix équitable.
- Les autorités publiques doivent à cet effet élaborer ensemble une méthodologie et un système d'audits dans un cadre européen.

RECOMMANDATION 7

Les firmes doivent être tenues de réaliser des études comparatives avec le(s) meilleur(s) traitement(s) existant(s) pour faire enregistrer un nouveau médicament

La mise sur le marché de nouveaux médicaments ne peut être autorisée que s'il existe des données objectives permettant d'évaluer leur valeur ajoutée thérapeutique par rapport aux médicaments existants. Les autorités peuvent ainsi prendre de meilleures décisions sur le remboursement et le prix qu'elles sont prêtes à payer, et les médecins mieux apprécier la valeur réelle du nouveau médicament. Concrètement, cela implique que les agences des médicaments doivent obliger les firmes pharmaceutiques à comparer leurs nouveaux médicaments au(x) meilleur(s) traitement(s) existant(s) quant aux aspects présentant un intérêt pour les patients. L'Agence européenne des médicaments (EMA) et le Conseil international d'harmonisation (ICH) doivent adapter leurs directives à cet effet.

RECOMMANDATION 8

Plus de compétition

8.1. Les autorités de concurrence doivent lutter plus activement contre les pratiques anticoncurrentielles dans le secteur des médicaments

- L'Autorité belge de la Concurrence doit enquêter sur le secteur pharmaceutique et examiner si la concurrence peut jouer son rôle de façon optimale et s'il existe des pratiques anticoncurrentielles.
- L'Autorité belge de la Concurrence et la Commission européenne doivent réprimer énergiquement les pratiques qui entravent la concurrence dans le secteur pharmaceutique.

8.2. Encourager l'accès au marché et la prescription des médicaments biosimilaires

Pour stimuler l'utilisation des biosimilaires dans le secteur belge des soins de santé, des mesures supplémentaires sont nécessaires :

- Il convient de redoubler d'efforts pour informer les prestataires de soins sur la sécurité et l'efficacité des biosimilaires, sur la possibilité de passer plusieurs fois d'un médicament de marque à un biosimilaire ainsi que sur le rôle des biosimilaires pour économiser les moyens disponibles. Les biosimilaires doivent avoir une place suffisante dans le cursus des prestataires de soins.
- Il convient d'introduire des systèmes de quotas dans les hôpitaux et dans les soins ambulatoires : les praticiens doivent prescrire un pourcentage minimum des variantes les moins chères d'un médicament biologique. Des sanctions et des incitants de nature financière peuvent s'avérer utiles. L'introduction de quotas doit s'accompagner de l'élaboration de lignes directrices sur l'utilisation correcte des médicaments.
- Lorsqu'il rembourse un médicament biologique à un hôpital, l'INAMI devrait tenir compte de la réduction obtenue par l'hôpital et donc du prix réellement payé. C'est la raison pour laquelle il faut faire la transparence à court terme sur les réductions et les avantages que l'industrie pharmaceutique accorde aux hôpitaux et aux prestataires de soins.
- Actuellement, les réductions obtenues constituent une source de revenus pour les hôpitaux. Si

l'INAMI devait à l'avenir rembourser sur la base du prix effectivement payé, cet élément devra être pris en compte dans la révision actuelle du financement des hôpitaux.

RECOMMANDATION 9

Des mesures pour éviter que des médicaments importants disparaissent du marché

Le gouvernement doit intervenir lorsqu'une firme décide de retirer du marché un médicament important pour la qualité ou l'accessibilité des soins. Pour les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet, il peut se tourner vers un nouveau producteur, par exemple en lançant un marché public. Pour les médicaments encore sous brevet, d'autres méthodes peuvent être utilisées, comme des licences volontaires ou obligatoires.

RECOMMANDATION 10

Adaptation de la procédure d'autorisation de mise sur le marché

- La réglementation permettant de mettre sur le marché un médicament et d'en demander le remboursement doit être adaptée aux besoins des chercheurs et des organisations à but non lucratif. Les restrictions frappant les organisations qui peuvent demander un élargissement de l'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA et des agences nationales doivent être supprimées. L'EMA et les agences nationales doivent être prêtes à évaluer les preuves cliniques d'une nouvelle indication produites par des chercheurs ou des organisations non marchandes. Cela implique donc d'évaluer une utilisation hors indication dans le cadre d'une étude clinique en vue de rendre l'utilisation conforme. Ces changements doivent aller de pair avec des mesures visant à inciter l'industrie à intégrer, dans la notice d'une molécule existante, les données relatives à sa nouvelle indication.
- Que la modification de l'autorisation de mise sur le marché soit demandée aux agences nationales ou à l'EMA, les organisations non marchandes devraient avoir la possibilité d'engager des procédures simples et harmonisées. Elles ont aussi besoin d'un appui et de conseils scientifiques sur la manière d'accomplir ces démarches.

L'UE doit élaborer des procédures pour garantir que le titulaire de l'autorisation mette à disposition les données précliniques, pharmacocinétiques et relatives à la sécurité d'un médicament lors des études cliniques sur son utilisation non conforme.

DOCUMENTS D'ANALYSE DES RECOMMANDATIONS POLITIQUES

Table des matières

Recommandation 1

Financement public de nouveaux modèles de développement des médicaments

15

1. Développement des médicaments 15
2. Autres stratégies de développement des médicaments 16
 - 2.1 Investissements publics dans les études cliniques 16
 - 2.2 Développement des médicaments dans de nouvelles formes d'organisation 17
 - 2.3 Mécanismes qui rémunèrent autrement le développement des médicaments 17
3. Recommandations politiques 18

Recommandation 2

Les autorités doivent imposer des conditions à la recherche financée par des fonds publics

20

1. L'importance fondamentale de la recherche financée par le secteur public 20
2. La recherche financée par des fonds publics: les modalités 20
3. Besoins médicaux de la population : des priorités doivent être établies 22
4. Nécessité d'imposer des conditions concernant le caractère abordable et la disponibilité du produit final 23
5. Science ouverte: un accès ouvert et des données ouvertes – état des lieux et recommandations 24
6. Recommandations politiques 26

Recommandation 3

Les autorités doivent faire des choix

28

1. Hausse des dépenses de médicaments 28
2. Les autorités doivent faire des choix 28
 - 2.1 Valeur ajoutée et prix des nouveaux médicaments 28
 - 2.2 Comment la décision de remboursement est-elle prise actuellement ? 29
3. Renforcer la légitimité des choix 30
 - 3.1 Transparence 30
 - 3.2 Pertinence 31
4. Recommandations politiques 31

Recommandation 4

Coopération internationale

33

4.1. Coopération en matière de négociation de prix, d'analyse prospective et d'évaluation des technologies de santé

33

1. Décisions sur la fixation du prix et le remboursement 33
2. Nécessité d'un renforcement de la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de la santé et d'analyse prospective (horizon scanning) 34
 - 2.1 Évaluation de la valeur ajoutée d'un médicament : évaluation des technologies de la santé 34
 - 2.2 Détection de médicaments importants en préparation : l'horizon scanning 35
 - 2.3 Proposition de la Commission européenne 35
3. Recommandations politiques 37

4.2. Licences obligatoires	37
1. La licence obligatoire: qu'est-ce que c'est ?	37
2. La licence obligatoire dans la pratique	38
3. Types de brevets	39
4. Législation belge en matière de licences obligatoires	40
5. Législation relative aux licences obligatoires au niveau de l'Union européenne	41
5.1 Licences obligatoires	41
5.2 Exclusivité des données	41
6. Recommandations politiques	41
Recommandation 5	
Le remboursement des médicaments par conventions doit être limité à des situations exceptionnelles	43
1. Conventions secrètes	43
2. Accès aux nouveaux médicaments à court terme, mais report des décisions difficiles aux calendes grecques	43
3. D'une procédure d'exception à un circuit de remboursement parallèle	44
4. Conséquences néfastes à long terme	44
5. Manque de contrôle démocratique	45
6. Recommandations politiques	45
Recommandation 6	
Nécessité de faire la transparence sur le coût de la recherche et du développement des médicaments	46
1. Le coût de la recherche et développement : un élément crucial	46
2. Les faits : absence de transparence et données contradictoires	46
3. Demande de plus de transparence par plusieurs instances	47
4. Recommandations politiques	47
Recommandation 7	
Les firmes doivent être tenues de réaliser des études comparatives avec le(s) meilleur(s) traitement(s) existant(s) pour faire enregistrer un nouveau médicament	48
1. Informations comparatives insuffisantes	48
2. Exigences insuffisantes des autorités compétentes	48
3. Recommandation politique	49
Recommandation 8	
Plus de compétition	50
8.1. Les autorités de concurrence doivent lutter plus activement contre les pratiques anticoncurrentielles dans le secteur des médicaments	50
1. Nécessité d'une saine concurrence	50
2. Prix excessifs et droit de la concurrence	50
3. Intérêt croissant pour les prix des médicaments	51
4. Recommandations politiques	52
8.2. Encourager l'accès au marché et la prescription des médicaments biosimilaires	52
1. Biosimilaires : une possibilité pour l'assurance-maladie de faire des économies	52
2. Les biosimilaires ont du mal à décoller en Belgique de sorte que la concurrence par les prix se fait attendre	52
3. Mesures favorisant l'utilisation des biosimilaires	53
3.1 Une convention qui rappelle la législation sur les marchés publics	53
3.2 La mesure « biocliff »	54

3.3 Un remboursement partiel	54
4. L'utilisation des biosimilaires reste à la traîne en Belgique	54
5. Recommandations politiques	55

Recommandation 9

Les autorités doivent prendre des mesures pour éviter que des médicaments importants disparaissent du marché **56**

1. Retrait du marché	56
2. Conséquences pour le patient et la collectivité	56
3. Recommandation politique	57

Recommandation 10

Adaptation de la procédure d'autorisation de mise sur le marché **58**

1. Repositionnement : de meilleurs traitements, relativement bon marché, grâce aux nouvelles applications d'un médicament existant	58
2. Obstacles réglementaires aux initiatives non marchandes	58
3. Recommandations politiques	59

Références **61**

RECOMMANDATION 1

Financement public de nouveaux modèles de développement des médicaments

1. Développement des médicaments

Le développement de nouveaux médicaments repose généralement sur la recherche fondamentale réalisée à l'université. Les entreprises pharmaceutiques transforment les résultats de cette recherche en médicaments. Elles essaient le médicament lors d'études cliniques effectuées sur des volontaires (phase 1) et des patients (phases 1, 2 et 3). Elles ne consentent cet investissement que si leurs frais sont compensés et si elles peuvent faire des bénéfices. C'est ici qu'intervient le système des brevets. Les entreprises font breveter le médicament développé. Pendant les premières années de commercialisation du médicament, le titulaire du brevet bénéficie d'un monopole sur sa vente. Dans l'UE, à partir de sa mise sur le marché, un médicament est protégé en moyenne 13 ans contre la concurrence des médicaments génériques¹. Pendant cette période, son prix est beaucoup plus élevé que s'il devait subir la concurrence d'autres produits. La firme réalise ainsi de très fortes marges bénéficiaires. Elle peut rentrer dans ses frais de recherche et de développement (R&D) et lancer de nouveaux projets de développement.

Bien que le système actuel stimule indéniablement la R&D¹, il présente aussi des inconvénients. Ainsi, les brevets peuvent ralentir le développement des connaissances. Les chercheurs qui veulent faire breveter leur invention ne seront pas enclins à partager des informations sur leurs travaux pendant le processus de recherche, alors que la communication des résultats de la recherche à un stade précoce est importante pour stimuler la recherche ultérieure².

Le développement commercial des médicaments ne se déroule pas de manière efficace : dans certains domaines, les recherches sont trop nombreuses, contrairement à d'autres où les besoins sont importants. Par exemple, en 2016, 803 études cliniques ont été réalisées sur l'immunothérapie contre le cancer basée sur les points de contrôle (*checkpoints*), avec la participation de 166 000 patients. De nombreuses études étaient superflues, car beaucoup de firmes avaient réalisé des études similaires sur des molécules comparables, sans toutefois partager leurs résultats. Dans le même temps, les investissements dans d'autres médicaments sont insuffisants. Ainsi, alors que nous connaissons de nombreuses mutations génétiques susceptibles de provoquer le cancer, nous manquons de médicaments ciblant ces mutations³. La R&D pharmaceutique est axée à 90 % sur des maladies qui ne représentent que 10 % de la charge mondiale de morbidité. Les 90 % restants se manifestent sur des marchés commercialement inintéressants⁴.

Le système actuel visant à stimuler la R&D est en partie responsable du niveau très élevé des prix. Le brevet crée un monopole qui rend celui-ci possible⁵. D'après certains économistes, le prix monopolistique est à l'origine d'un écart important entre le prix et le coût marginal de production d'un médicament (c'est-à-dire le coût pour produire un produit supplémentaire), ce qui a quelques conséquences négatives pour la santé publique : les entreprises sont fortement incitées à vendre un médicament, même aux patients qui n'en ont pas besoin. Elles allouent beaucoup de moyens financiers au marketing et aux activités de lobbying pour convaincre les systèmes de sécurité sociale de rembourser leur médicament².

2. Autres stratégies de développement des médicaments

Étant donné les limites du système actuel de développement des médicaments, d'autres solutions sont recherchées. Elles tentent d'apporter une réponse au problème du niveau élevé des prix et de faire en sorte que la collectivité ait davantage de possibilités de déterminer les médicaments qui seront développés, de manière à couvrir les domaines thérapeutiques délaissés et à réduire le nombre de recherches superflues. À court terme, les autorités peuvent déjà prendre des mesures en investissant (encore) davantage dans les études cliniques. Par ailleurs, il est nécessaire d'envisager de nouvelles formes d'organisation et de nouveaux systèmes de rémunération pour le développement des médicaments. Les initiatives dans ce domaine rejoignent dans une large mesure les « scénarios futurs pour le développement des médicaments et la fixation de leurs prix », présentés par le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) et l'Institut néerlandais des soins ZIN. Les modèles du KCE et du ZIN restent assez théoriques, alors que les modèles discutés ici sont déjà plus ou moins concrets¹⁶. Outre ceux-ci, il existe encore, bien entendu, d'autres initiatives.

2.1 Investissements publics dans les études cliniques

Pour combler les lacunes du système actuel de développement des médicaments, il importe que les autorités investissent dans la recherche clinique. Les moyens financiers pour ces investissements pourraient par exemple pour une part venir d'une taxe sur les activités de marketing des entreprises pharmaceutiques. Des traitements pourront ainsi être développés contre des affections que l'industrie trouve actuellement moins intéressantes. Pour le cancer, il s'agit par exemple de traitements pour de très petits groupes de patients, comme les enfants cancéreux ou les hommes atteints du cancer du sein^{6 7}. Peu de recherches portent également sur certains diagnostics du cancer (poumon, œsophage, pancréas), au regard de la charge de morbidité due à ces affections ; sur certains traitements, comme la chirurgie et la radiothérapie ; et sur des thèmes tels que la qualité de vie et les soins palliatifs⁸.

Les autorités investissent déjà dans la recherche. Une étude récente relative aux recherches cliniques et fondamentales sur le cancer publiées entre 2002 et 2013 dans 18 pays européens a analysé les sponsors de ces publications. Trente pour cent des recherches sur le cancer sont financées par les autorités publiques, 19 % par des organisations à but non lucratif, 7 % par l'industrie et 3 % par des sponsors internationaux. Dans 41 % des publications, aucune source de financement n'était mentionnée⁸.

En revanche, les efforts peuvent être intensifiés du côté de la recherche clinique. Les autorités peuvent financer des études sur la valeur ajoutée de certains traitements ainsi que des études qui apportent des réponses aux questions sur les coûts pour l'assurance-maladie. Il en va ainsi du traitement d'un certain type de cancer du sein chez la femme au moyen de l'Herceptin. D'après une analyse du KCE réalisée en 2006, ce traitement semblait efficace au regard des coûts chez les femmes sans métastases et avec une bonne fonction cardiaque. Le schéma de traitement, approuvé par l'Agence européenne des médicaments, durait un an. En 2006, une étude de plus petite ampleur a fait apparaître qu'un traitement de neuf semaines était suffisant. Il ménagerait à la fois le cœur des patientes et le budget public. Aussi le KCE a-t-il proposé aux autorités de commander une étude comparative, dans l'intérêt aussi bien des patients que du budget de la sécurité sociale⁹.

Les autorités ont déjà pris quelques mesures pour intensifier les investissements dans la recherche clinique. Ainsi, le programme « benefit », une initiative commune du KCE belge et du ZIN néerlandais, alloue six millions d'euros à des études cliniques comparatives tournées vers la pratique¹⁰.

2.2 Développement des médicaments dans de nouvelles formes d'organisation

Un premier type d'initiatives novatrices consiste à organiser autrement le développement des médicaments.

Fair Medicine Foundation (FMF), par exemple, développe des médicaments dans le cadre d'une coalition constituée de patients, d'universitaires, d'une entreprise pharmaceutique, d'un investisseur social et du gérant d'un CMU (centre médical universitaire). Ces coalitions ciblent des maladies qui ne peuvent pas encore être traitées, ou alors avec des résultats insatisfaisants, ou pour lesquelles les traitements existants sont très chers ou menacent de devenir inabordables. Lorsque le médicament est enfin à la disposition du patient, la coalition publie les coûts du développement et demande un prix procurant un gain correct à tous les investisseurs. La propriété intellectuelle est partagée entre les membres de la coalition. Cette forme d'organisation permet aux patients de participer aux décisions sur les traitements à développer¹¹.

DnDi (drugs for neglected diseases initiative) est une initiative visant à développer des médicaments abordables pour des maladies négligées (affections qui touchent principalement les pays en développement et qui n'intéressent pas l'industrie pharmaceutiques). DnDi réunit des partenaires publics et privés et repose sur les principes suivants : 1) la recherche est déterminée par les besoins : elle porte sur les affections pour lesquelles il existe actuellement un important besoin de traitements ou de traitements plus efficaces ; 2) les médicaments doivent être accessibles et abordables pour les patients ; 3) la recherche et les médicaments sont un bien public. Cela implique que lorsque DnDi fait breveter les produits développés, elle négocie des conditions garantissant que le prix du médicament restera abordable et que la recherche ultérieure sur le produit ne sera pas entravée ; 4) l'indépendance financière et scientifique, notamment par la diversification des sources de financement¹². Depuis 2003, DnDi a fourni ou contribué à sept traitements (développement de deux combinaisons thérapeutiques contre la malaria, d'un médicament contre la maladie du sommeil et d'une forme pédiatrique d'un médicament uniquement destiné aux adultes pour le traitement de la maladie de Chagas ; contribution à deux directives pour le traitement de la leishmaniose viscérale et le traitement d'enfants à la fois séropositifs et tuberculeux).

Une autre proposition pour organiser la recherche autrement émane d'un groupe de chercheurs sur le cancer (on parle du **modèle de Cancer Research UK**, d'après l'organisation à laquelle appartenait le premier auteur à décrire ce modèle dans un article)^{3 et 13}. Ce modèle cherche à relever les défis que l'industrie pharmaceutique trouve trop risqués à l'heure actuelle. Des équipes de chercheurs universitaires doivent pour ce faire être renforcées par des développeurs de médicaments (génie chimique, développement pharmaceutique, développement clinique et non clinique, contrôle de la qualité). Le but est de développer des médicaments novateurs qui ont déjà atteint un stade de développement à ce point avancé à l'université que le risque d'échec au stade des études cliniques est limité. Pour ces dernières phases, les chercheurs universitaires veulent collaborer avec des sociétés de médicaments génériques qui ont l'habitude de travailler avec des marges bénéficiaires plus faibles. Ils concluent alors des accords clairs avec ces sociétés sur le prix du médicament¹⁴. R. Bernards et J. Schellens, chercheurs à l'Institut néerlandais du cancer, mettent ce modèle en pratique. Pour commercialiser des médicaments bon marché, ils ont créé une société pharmaceutique à but non lucratif (Qameleon therapeutics).

2.3 Mécanismes qui rémunèrent autrement le développement des médicaments

Un autre type d'initiative consiste à rémunérer autrement les firmes. Le concept de découplage (*de-linkage*) occupe ici une place centrale. Les coûts et les risques de la R&D sont rémunérés, mais pas par le prix et le volume des ventes d'un produit, comme c'est le cas aujourd'hui¹⁵. L'entreprise qui a

développé un médicament peut prétendre à une rémunération telle qu'une « récompense pour une étape clé » (*milestone prize*) ou un rachat de brevet. La récompense pour une étape clé accorde un montant garanti à la première société qui commercialise une thérapie efficace contre une affection correspondant à un besoin médical élevé¹⁶. Un fonds public peut racheter un brevet et veiller à ce que le médicament soit mis sur le marché à un prix bas¹⁷. Deux propositions s'appuient sur le découplage : le Fonds d'impact sur la santé (*Health Impact Fund ou HIF*) et le Fonds « Prix pour l'innovation médicale » (*Medical Innovation Prize Fund*).

Le **Fonds d'impact sur la santé**⁴ (HIF) est un fonds qui doit encore être créé pour rémunérer les développeurs de médicaments. Un développeur peut faire enregistrer volontairement un médicament auprès de ce fonds. Il s'engage alors à commercialiser le médicament au coût de production et de distribution le plus faible possible. L'innovateur reçoit pendant dix ans une rémunération annuelle du fonds sur la base d'une estimation de l'impact du produit sur la santé. Le HIF a été conçu pour stimuler le développement des médicaments contre les maladies négligées.

Le **Fonds « Prix pour l'innovation médicale »**, qui repose sur les idées de Knowledge Ecology International (KEI, une ONG qui a beaucoup travaillé sur le découplage et les rémunérations pour stimuler l'innovation médicale), idées coulées dans une proposition de loi du sénateur américain Bernie Sanders¹⁸, propose de remplacer totalement le système actuel par un fonds public qui rémunère la société en fonction de l'impact du médicament sur la santé. Contrairement au HIF, ce système est obligatoire. Le médicament est mis sur le marché à son coût de production. Les critères d'attribution et de répartition des ressources du fonds sont, entre autres, le nombre total de patients qui profitent du médicament, la valeur ajoutée thérapeutique du produit par rapport aux produits disponibles et la demande pour le produit. Une rémunération est également prévue pour ceux qui partagent leurs connaissances et leurs données, de manière à favoriser l'innovation.

Il importe de dégager des moyens financiers publics pour soutenir le développement ultérieur de ces alternatives. Il s'agit d'une part du financement en amont, ou du soutien direct à la recherche, par exemple en faveur d'initiatives telles que FMF, DnDi et Cancer Research UK ; d'autre part, du financement en aval, ou des rémunérations de médicaments finis ou des récompenses pour une étape clé dans le développement des médicaments, par exemple en faveur d'initiatives telles que le HIF ou KEI. Les différents mécanismes de financement ont chacun leurs avantages et leurs inconvénients. Dans le cas du financement en amont, il n'est pas facile, par exemple, de soutenir les bons projets. Les organismes publics qui décernent des bourses de recherche ne peuvent pas toujours bien évaluer les chances de succès d'un projet. Ils courent de ce fait le risque de financer des projets qui ont très peu de chances d'aboutir ou, à l'inverse, de ne pas financer des projets dont la probabilité de réussite est très élevée. Dans le cas du financement en aval sous la forme de rémunérations, le grand défi consiste à fixer le niveau de la rémunération. Elle doit être assez élevée pour motiver les entreprises à développer des médicaments, mais d'un autre côté, elle doit être assez faible pour pouvoir alléger la charge pesant actuellement sur les budgets publics¹⁹.

3. Recommandations politiques

- De **nouveaux modèles de développement des médicaments** doivent être mis sur les rails. Ils doivent garantir que :
 - les médicaments sont mis sur le marché à **des prix abordables** ;
 - la collectivité est davantage en mesure de **déterminer les médicaments** qui doivent être développés, de manière à se focaliser sur les besoins médicaux les plus importants.
- Les **autorités** (nationales et européennes) peuvent prendre des mesures en **finançant** à court terme **des études cliniques**. Les programmes de financement existants, comme les études

soutenues par le KCE, doivent être élargis. Les autorités peuvent financer des études cliniques qui débouchent sur de meilleurs traitements et une utilisation plus efficace des ressources (par exemple en déterminant la durée optimale d'un traitement avec un médicament onéreux).

- Au niveau européen, un processus doit être lancé pour mettre en pratique les initiatives les plus prometteuses concernant les autres formes d'organisation du développement des médicaments et les autres formes de financement (financement en amont, ou soutien direct à la recherche, et financement en aval, ou rémunération des médicaments finis ou récompense pour une étape clé dans le développement des médicaments).
 - Un groupe de travail européen doit déterminer quels sont les modèles les plus prometteurs, comment ils peuvent être développés plus avant et dans quelles conditions. Ce groupe de travail doit être composé de toutes les parties prenantes (associations de patients et de consommateurs, chercheurs, industrie, autorités, mutualités).
 - Le financement de ces modèles peut être assuré par l'UE, les gouvernements nationaux, des organisations philanthropiques qui lèvent des fonds auprès des entreprises (à l'exemple de la Fondation Gates) ou des partenariats entre pays (par exemple, BeNeLuxA).
 - Toutes les recherches financées dans le cadre de ces initiatives doivent satisfaire à certaines conditions, par exemple en ce qui concerne l'accès aux données de recherche (cette transparence doit porter sur toutes les recherches effectuées sur des humains, voir la recommandation 2).

RECOMMANDATION 2

Les autorités doivent imposer des conditions à la recherche financée par des fonds publics

1. L'importance fondamentale de la recherche financée par le secteur public

La collectivité est un soutien important de la recherche scientifique dans le domaine biomédical. Au niveau mondial, 268,4 milliards de dollars, dont 99,6 milliards de fonds publics²⁰, ont été consacrés à la recherche en matière de santé en 2012.

Les centres de connaissance, comme les universités, se livrent principalement à la recherche fondamentale. Ce type de recherche a pour but d'améliorer nos connaissances sans envisager nécessairement une application concrète. Ainsi, des chercheurs arrivent à mieux comprendre les dysfonctionnements moléculaires à l'origine de certains processus pathologiques. Ce savoir peut ensuite être utilisé dans la recherche appliquée pour développer des médicaments ciblant une défaillance spécifique.

La recherche universitaire contribue le plus au développement de nouveaux médicaments au travers de la **recherche fondamentale**²¹. D'après une étude américaine portant sur 210 médicaments agréés par la Food and Drug Administration (FDA) entre 2010 et 2016, la recherche financée par des fonds publics est à la base du développement de chacun de ces médicaments. La plupart du temps, il s'agit d'une contribution plutôt indirecte au travers de la recherche sur la cible d'un médicament²².

Toutefois, les universités se livrent aussi de plus en plus à la **recherche appliquée**, contribuant ainsi directement au développement des médicaments. Elles détiennent alors un brevet sur des aspects liés au nouveau médicament, comme la molécule active ou une méthode de synthèse spécifique, brevet qu'elles partagent parfois avec une société. Plusieurs études l'ont démontré, avec des résultats variables. Par exemple, d'après une analyse, ces instituts de recherche ont contribué à plus de 9 % des nouveaux médicaments enregistrés par la FDA pendant la période 1990-2007²³. Une étude similaire couvrant la période 1998-2007 a conclu que les universités avaient découvert près d'un quart (24 %) des médicaments. Les médicaments développés (en partie) au sein de ces instituts financés par le secteur public semblent en outre nettement plus innovants que ceux développés par les firmes pharmaceutiques traditionnelles²⁴.

2. La recherche financée par des fonds publics: les modalités

Le financement de la recherche au moyen de fonds publics emprunte différents canaux : financement structurel des universités, fonds spécifiques consacrés à la recherche et alloués par les autorités publiques ou des organismes qui leur sont liés, comme le Fonds de la recherche scientifique (FNRS), ou programmes financés par les autorités publiques qui prévoient la collaboration entre un ou plusieurs instituts de recherche et une ou plusieurs firmes, voire qui octroient une enveloppe budgétaire uniquement à une firme. Dans ces derniers cas, la firme apporte souvent sa propre contribution financière au projet de recherche.

Lorsqu'elles subventionnent la recherche médicale, les autorités de notre pays tiennent relativement peu et pas de façon systématique compte des **priorités** en matière de **santé publique**. La plupart des fonds sont attribués sur la base des résultats des chercheurs, comme le nombre de publications scientifiques, la qualité et le caractère innovant du projet de recherche, etc. Pour certains projets, la valorisation économique passe à l'avant-plan²⁵.

De manière générale, les autorités imposent certaines **conditions** à l'octroi de fonds de recherche. Ainsi, régulièrement, elles imposent aux chercheurs de mettre gratuitement à disposition leurs publications dans une base de données (voir ci-dessous, « **une science ouverte : un accès ouvert et des données ouvertes** », pour une analyse et des recommandations).

En ce qui concerne les **droits de propriété intellectuelle** éventuellement acquis sur les inventions, les **autorités** considèrent en général qu'ils reviennent au centre de connaissance ou à l'université. Dans le cas des projets communs, le centre de connaissance/université les partage parfois avec la société partenaire, ou les laisse en pleine propriété à cette dernière. Pour le reste, le bailleur de fonds publics ne prévoit rien quant à la manière de gérer ces brevets par rapport à des paramètres tels que le caractère abordable, pour la collectivité, de la technologie qui sera éventuellement développée²⁶.

Le législateur encourage depuis quelque temps les **universités** à déposer des brevets : ainsi l'enveloppe de certains fonds de recherche dépend-elle du nombre de brevets déposés par l'université. En outre, toutes les universités se sont vues obligées de créer un bureau de transfert technologique (Technology Transfer Office ou TTO en anglais), chargé, comme son nom l'indique, du transfert de l'expertise et de la technologie au monde des entreprises. Ces TTO s'occupent entre autres de déposer les brevets, de rechercher des entreprises désireuses d'acquiescer une licence sur leur technologie brevetée et de négocier avec elles, et de créer des spin-off.

Les brevets sont considérés comme un indicateur d'innovation et les universités les mettent volontiers en avant²⁷. Aussi constate-t-on une tendance grandissante à la privatisation et à la commercialisation des connaissances acquises en milieu universitaire²⁸. Deux raisons sont généralement avancées pour expliquer cela. Tout d'abord, les licences constituent une source de revenus supplémentaires qui compensent la hausse du coût de la recherche, à l'heure où les subsides publics baissent²⁹. Ensuite, la coopération avec un partenaire industriel est souvent nécessaire pour aboutir au développement d'un produit final. C'est certainement le cas du développement des médicaments, où les universités se chargent essentiellement des stades précoces de la recherche avant d'octroyer une licence³⁰ à une start-up pour poursuivre le développement de la molécule brevetée. Souvent, cette start-up conclut à un stade ultérieur un contrat avec une grande société pharmaceutique capable de supporter les frais liés au stade ultime des essais cliniques. Comme la start-up et la société peuvent déposer des brevets complémentaires au cours du processus de développement, l'université peut ne pas posséder tous les droits de propriété intellectuelle sur le produit final.

Il existe peu d'informations dans le domaine public sur la manière dont les différents TTO gèrent la propriété intellectuelle, notamment sur les conditions qu'ils incluent dans les contrats de licence conclus avec les sociétés. Les dispositions contractuelles exactes entre les universités belges et les sociétés sont en général secrètes et l'on ne dispose pas de données générales à ce sujet, par exemple dans les rapports annuels³¹.

En Belgique, les TTO se sont regroupés au sein d'organisations de coupole régionales. Du côté francophone, ce regroupement a entraîné un plus grand nombre d'ententes communes qu'en Flandre, où chaque université détermine elle-même sa propre politique³².

D'après la littérature et nos informations personnelles, les licences octroyées par les universités à des start-up ou des grandes sociétés pour poursuivre le développement d'un médicament sont en règle générale exclusives. Autrement dit, le preneur de licence acquiert un monopole. Dans l'ensemble, les

TTO suivent le développement ultérieur jusqu'au produit final. La licence peut même devenir caduque si la société ne respecte pas ses engagements aux stades ultérieurs du développement. En général, aucune condition n'est posée en ce qui concerne la fixation du prix du produit final, hormis un cas spécifique où des conditions de disponibilité dans les pays en développement ont été posées³³.

En bref: ce sont principalement les firmes pharmaceutiques qui déterminent au final les médicaments potentiels qui seront commercialisés et le prix qu'elles demanderont pour cela. La collectivité paie deux fois les nouveaux médicaments: une première fois en finançant la recherche universitaire par l'impôt, une seconde fois en contribuant à la sécurité sociale qui rembourse le médicament.

3. Besoins médicaux de la population : des priorités doivent être établies

Dans le modèle actuel, c'est donc surtout l'industrie pharmaceutique qui oriente les investissements vers certains médicaments et qui détermine lesquels d'entre eux seront finalement commercialisés. Comme ce choix est essentiellement motivé par des intérêts commerciaux, elle ne développe que peu de médicaments, voire pas du tout, pour certaines affections. C'est le cas notamment des antibiotiques et des médicaments contre la maladie d'Alzheimer ou certains cancers pour lesquels les chances de survie sont faibles.

Des mesures doivent être prises pour tenir davantage compte des besoins de la société

Pour cela, il convient en premier lieu de dresser la liste des besoins médicaux non rencontrés. Cette liste indiquera les domaines de recherche prioritaires et devra donc constituer l'un des critères d'octroi des fonds de recherche. Elle doit aussi envoyer un signal clair à l'industrie pharmaceutique pour lui permettre de mieux orienter ses activités de recherche et de développement.

Il existe déjà une ébauche d'une telle liste, établie par l'INAMI, mais elle repose sur les produits que les entreprises pharmaceutiques sont déjà en train de développer. Elle doit donc être adaptée pour refléter les véritables besoins, thérapeutiques ou sociétaux. Dans le premier cas, il s'agit des besoins des patients souffrant d'une affection pour laquelle il n'existe pas de traitement ou dont le traitement n'a pas d'effets suffisants sur leur espérance de vie ou leur qualité de vie ou est trop lourd à supporter. Par besoins sociétaux, on entend la nécessité, pour la collectivité, de disposer de meilleurs traitements parce que les affections concernées sont fréquentes ou qu'elles présentent des risques de contagion ou de disposer de traitements meilleur marché, mais tout aussi efficaces, parce que les traitements existants sont trop chers pour l'assurance-maladie. L'établissement des priorités doit se faire sur la base d'une méthode scientifiquement étayée. Toutes les parties concernées, y compris les patients et les citoyens, doivent y être associées³⁴.

Par ailleurs, certains instruments peuvent d'ores et déjà être utilisés, comme la liste d'agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques. Ce catalogue établi par l'Organisation mondiale de la Santé reprend les familles de bactéries qui font peser une menace sur la santé humaine et que la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques doivent cibler en priorité³⁵.

Les modèles alternatifs de développement de médicaments présentent des mécanismes permettant à la collectivité de participer à la détermination des domaines de recherche prioritaires (voir la recommandation politique n° 1).

4. Nécessité d'imposer des conditions concernant le caractère abordable et la disponibilité du produit final

La situation actuelle crée un important champ de tensions. En principe, la recherche réalisée dans des institutions financées par des fonds publics, comme les universités, est la propriété de la collectivité. Les droits de propriété intellectuelle appartiennent donc aux citoyens qui l'ont payée. Mais d'un autre côté, les autorités publiques encouragent sa privatisation, et les universités gèrent des brevets et des contrats de licence avec des firmes, qui cherchent à maximiser leurs profits. Les universités se font concurrence pour attirer les financements privés. Elles peuvent donc être tentées d'offrir des clauses de transfert très avantageuses³⁶.

Le fait que les universités protègent par un brevet leurs inventions susceptibles de déboucher sur un médicament se justifie par les investissements considérables que les firmes doivent encore réaliser avant que ce médicament n'arrive éventuellement sur le marché. En effet, les entreprises sont moins enclines à réaliser ces investissements lorsque l'invention n'est pas protégée par un brevet : dès que des connaissances sont publiées sans avoir fait l'objet d'un brevet, elles ne sont plus considérées comme des connaissances nouvelles ; or, c'est précisément une condition pour pouvoir les breveter. La balance penche toutefois vers l'aspect économique. Les notes politiques et les évaluations des autorités publiques et des universités semblent mettre exclusivement en avant des indicateurs tels que le nombre de brevets et de spin-off et l'ampleur des revenus tirés de contrats industriels. Elles ne parlent (presque) pas des conséquences de ces transferts et partenariats pour la santé publique; elles n'évaluent pas certains aspects tels que la valeur ajoutée pour la santé, le caractère abordable et la large disponibilité des produits de santé.

Des mesures doivent être prises pour accorder une plus grande importance au caractère abordable des médicaments pour la collectivité et à la santé publique.

Les **universités** et les autres **centres de recherche financés par le secteur public** tels que l'Institut flamand pour la biotechnologie (VIB) doivent adopter une attitude socialement responsable à l'égard de la propriété intellectuelle, conformément à leur mission. Ils doivent inclure des conditions dans les contrats de licence conclus avec les firmes pour que la collectivité puisse profiter au maximum de la recherche à laquelle elle a elle-même contribué par l'impôt.

Il convient dès lors d'élaborer, au niveau des universités et des centres de recherche publics, un cadre commun énonçant les principes que tous doivent s'efforcer de respecter lors d'un transfert de savoir ou de technologie. Il importe que cette initiative soit collective parce que les universités pourront ainsi lancer un signal fort aux entreprises, mais aussi parce qu'elles se font concurrence.

Il s'agit de principes généraux concernant l'octroi socialement responsable de licences³⁷, qui doivent servir de code de conduite mais qui peuvent être modulés en fonction du type de recherche, d'affection, de produit et de marché³⁸. L'idéal est de les définir au niveau européen, mais dans un premier temps, les organisations de couloir régionales peuvent déjà adopter leurs propres conventions. Ce cadre collectif sera évidemment rendu public.

D'après ce cadre, qui reste à rédiger, les universités doivent inclure dans la licence exclusive qu'elles octroient à une firme des clauses garantissant le caractère abordable et la disponibilité des médicaments issus de leur invention. Elles octroieront de préférence, lorsque cela est possible, des licences non exclusives³⁹, car celles-ci rendent possible la concurrence entre différentes firmes et donc une baisse des prix. Une autre piste consiste à limiter les licences exclusives dans le temps pour susciter plus rapidement la concurrence.

Les universités doivent obtenir des firmes qu'elles leur communiquent régulièrement des rapports

intermédiaires sur les progrès réalisés et les moyens investis dans le développement ultérieur du produit. Elles doivent donc contrôler l'avancement des travaux et le respect des conventions. Des clauses doivent également être prévues pour sanctionner les violations, par exemple par la perte de la licence. En ce qui concerne la création de spin-off, une politique socialement responsable doit également être définie. Les universités doivent veiller à conserver un droit de regard sur leurs décisions et des accords préalables doivent être pris concernant l'accessibilité des produits futurs des spin-off.

Les accords conclus doivent être contrôlés par une commission publique, composée de diverses parties prenantes.

Par ailleurs, lorsqu'elles octroient des fonds de recherche, les **instances publiques** ou apparentées telles que le FNRS doivent indiquer clairement que la recherche qu'elles financent s'inscrit dans une perspective sociétale et de santé publique, notamment en ce qui concerne la gestion des droits intellectuels.

Cela implique que chaque partenariat conclu entre le bailleur de fonds publics et le ou les partenaires de recherche doit comprendre des clauses prévoyant que le médicament qui sera éventuellement développé (bien) plus tard doit être abordable et largement disponible, dans les pays développés et moins développés. Ces clauses sont plus évidentes lorsque les autorités octroient des fonds pour la **recherche appliquée** menée éventuellement conjointement par des centres de connaissance et des firmes. Dans ce cas, les conventions doivent être rendues publiques, de même que les investissements respectifs des secteurs public et privé, ou, si cela n'est pas possible, elles doivent être à tout le moins accessibles à une commission composée de diverses parties prenantes, qui exerce son contrôle sur ces conventions. Le bailleur de fonds publics doit en surveiller le respect et intervenir en cas de violations.

Un tel suivi est moins évident pour les fonds que les autorités allouent exclusivement à un ou plusieurs chercheurs en vue de la **recherche fondamentale**. Le lien avec un éventuel médicament est moins direct, les brevets ne jouent pas un rôle important et aucune disposition ne peut donc être imposée dans des contrats de licence. À cet égard, des mesures doivent être prises pour permettre une meilleure traçabilité de la recherche ayant contribué au développement d'un médicament. Par exemple, les dossiers de dépôt de brevet introduits par les entreprises font déjà (en partie) référence à ce type de publications. Il est fondamental d'indiquer clairement que ces publications ont fait l'objet d'un financement public, comme l'imposent déjà le FWO et le FNRS. De ce fait, le service public qui décide du prix des médicaments doit avoir une idée plus précise de la part de la recherche qui a été financée par des fonds publics. Il convient d'en tenir compte lors de la fixation du prix des médicaments.

Il convient d'évaluer l'application des principes d'octroi socialement responsable de licences et la mesure dans laquelle la recherche financée par des fonds publics contribue à la santé publique.

5. Science ouverte: un accès ouvert et des données ouvertes – état des lieux et recommandations

La recherche et le développement évoluent plus rapidement et sont plus efficaces lorsque les résultats de la recherche et les données sous-jacentes sont rendus publics. De cette façon, n'importe quel chercheur peut s'appuyer sur les trouvailles d'un autre, les analyses peuvent être vérifiées et les erreurs éventuelles corrigées, et une étude donnée n'est pas répétée parce que l'on sait qu'elle a déjà été réalisée.

Les sociétés pharmaceutiques se font concurrence et, en règle générale, elles ne sont pas disposées à partager leurs connaissances et les résultats de leurs recherches. Toutefois, le législateur a récemment imposé la publication, dans l'année, d'un résumé des résultats de tous les essais cliniques rela-

tifs à des médicaments⁴⁰. En outre, lors du dépôt d'un brevet, le titulaire doit également rendre publique son invention dans son intégralité.

La collectivité a le droit de prendre connaissance des résultats de la recherche financée avec des fonds publics (c'est-à-dire, l'argent du contribuable). Pourtant, même les milieux universitaires se caractérisent par une grande fermeture⁴¹ et l'absence de publication des résultats de leurs recherches. Par exemple, d'après une analyse récente, seulement 29 % des études cliniques réalisées par des universités font l'objet d'une publication dans les deux ans qui suivent, et seulement 13 % sont publiées sur un site web spécialement conçu à cet effet⁴².

Depuis plusieurs années déjà, des mesures en faveur de la transparence sont prises dans notre pays. Nous y sommes d'ailleurs tenus, puisque tous les ministres compétents de l'UE se sont engagés, lors du Conseil « Compétitivité » du 27 mai 2016 à Bruxelles, à faire progresser la science ouverte au cours des prochaines années⁴³.

La Belgique ne mène aucune politique uniforme de science et de recherche car les compétences en la matière sont très fragmentées dans notre pays, malgré la déclaration commune des trois ministres concernés en 2012 (« Brussels Declaration on Open Access to Belgian publicly funded research »). Ceux-ci s'étaient alors notamment engagés à optimiser le libre accès aux résultats des recherches financées par des fonds publics⁴⁴.

Plusieurs organismes imposent dès lors des obligations en ce sens, comme le FWO⁴⁵ et son homologue francophone, le Fonds national de la recherche scientifique (FNRS)⁴⁶. Les chercheurs qui obtiennent une bourse d'eux doivent publier les résultats de leurs recherches dans une source gratuitement accessible (**accès ouvert**). Un délai de six mois est admis parce que les éditeurs de nombreuses revues scientifiques de renom imposent une période d'embargo pendant laquelle l'article n'est consultable que moyennant paiement. Toutes les universités font obligation à leurs chercheurs de déposer le texte intégral de leurs publications dans leur base de données. Leur accès peut être limité ou ouvert à tous. Les universités encouragent les chercheurs à rendre leurs articles accessibles, mais certaines d'entre elles ont adopté une telle politique plus tôt que les autres, et elles n'encouragent pas de la même manière l'enregistrement et l'accès ouvert des publications⁴⁷.

Faute de données publiques, nous ignorons toutefois la mesure dans laquelle les chercheurs respectent leur obligation. Renseignements pris, il s'avère que ni le FWO, ni le FNRS ne le savent. D'après eux, il incombe à chaque université de s'assurer du respect de cette obligation et ces deux organismes ne demandent aucun rapport à ce sujet concernant leurs boursiers. Or, le contrôle est important : pour les projets de recherche financés dans le cadre du programme européen Horizon 2020, l'accès ouvert est une obligation. Le respect de celle-ci laisse cependant à désirer, puisque seulement 67 % des projets Horizon 2020 s'y tiennent⁴⁸.

Pour ce qui est des universités, une analyse réalisée il y a quelques années révèle que l'Université de Liège figurait en tête du classement mondial en ce qui concerne l'enregistrement, dans leur base de données, des articles publiés dans des revues scientifiques. Environ 87 % de toutes les publications s'y trouvaient, contre 15,5 % en moyenne mondialement. Cela s'explique par la politique de l'université qui prévoit que seules les publications enregistrées dans sa base de données sont prises en compte, par exemple en vue des promotions. Le pourcentage de publications en accès ouvert à Liège s'élevait à cette époque à 37 %⁴⁹. Ce faible taux est dû en partie aux périodes d'embargo et aux restrictions imposées par de nombreux éditeurs. Une autre explication réside dans le critère d'évaluation pour une promotion, notamment l'enregistrement de la publication dans la base de données, indépendamment de l'éventuelle disponibilité de celle-ci en libre accès⁵⁰.

En ce qui concerne le partage des données sous-jacentes de la recherche (**données ouvertes**), seules quelques mesures ont déjà été prises. Depuis cette année, le FWO impose par exemple aux chercheurs d'établir un plan de gestion des données. Il s'agit ici de la manière dont le chercheur gèrera les don-

nées de la recherche, pas de la mise en œuvre réelle du principe de données ouvertes. Pour concrétiser cette exigence à grande échelle, les infrastructures informatiques requises font encore défaut⁵¹. Pour l'heure, aucune instance belge n'impose l'ouverture des données.

En résumé, une évolution positive se dessine dans le sens d'une plus grande ouverture, mais des mesures doivent encore être prises pour que la société profite pleinement des connaissances acquises.

Ainsi, les initiatives décrites sont évidemment importantes pour élaborer une politique en matière de données ouvertes et d'accès ouvert, mais une politique uniforme est aussi nécessaire à un niveau supérieur, pour l'ensemble du pays. À cet égard, le récent décret de la Communauté française est positif⁵² : il fait obligation aux chercheurs d'enregistrer, dans une base de données librement accessible, une copie de la publication de leur recherche réalisée grâce à des fonds de la Communauté française. Les articles doivent être mis à disposition en libre accès, mais des périodes d'embargo et des restrictions peuvent aussi s'appliquer ici, selon les exigences des éditeurs. Une évaluation annuelle est également prévue. Une obligation légale similaire n'a pas cours en Flandre ou en Belgique. Du côté flamand, plusieurs actions de sensibilisation sont toutefois menées. Un portail présentant les recherches scientifiques financées par des fonds publics a été lancé⁵³ et une politique en matière d'accès ouvert et de données ouvertes est en voie d'élaboration⁵⁴.

La Flandre et la Belgique doivent inscrire dans la loi le principe de libre d'accès, comme cela est déjà le cas pour les publications de recherche en Belgique francophone. Ce principe doit en outre être étendu aux données des recherches dans les deux parties du pays. Le respect de ces principes doit être contrôlé par les universités, les centres de recherche et les instances publiques de financement.

Enfin, des mesures d'incitation suffisantes doivent être adoptées en vue d'une application optimale des principes d'accès ouvert et de données ouvertes. Le décret précité prévoit par exemple une mesure pour stimuler le respect, que certaines universités ont déjà mise en œuvre ; dans le cadre de l'évaluation d'une nomination, d'une promotion ou de l'octroi de fonds de recherche, il ne peut être tenu compte que des publications enregistrées dans la base de données de l'université. Malheureusement, en raison des restrictions imposées par certains éditeurs, il n'est pas aussi tenu compte de l'accessibilité en libre accès. La politique de plusieurs éditeurs de revues scientifiques réputées constitue une entrave majeure et elle doit être mise sur le tapis. Il convient par ailleurs de prévoir d'autres mesures pour améliorer et encourager cette ouverture, comme une infrastructure informatique adaptée et d'autres critères d'évaluation des recherches⁵⁵.

6. Recommandations politiques

Le bailleur de fonds publics doit poser davantage de conditions au financement de la recherche biomédicale. Ces conditions sont, en résumé, les suivantes :

- Les besoins médicaux et sociétaux doivent jouer un rôle important dans l'allocation de fonds publics à la recherche biomédicale. Dans le cas de la recherche appliquée, le budget doit être réparti dans son intégralité en fonction de ce critère. Quant à la recherche fondamentale, des priorités thématiques larges doivent être fixées pour une partie du budget, l'autre partie sera de préférence attribuée sans conditions de fond.
- À cet effet, une liste de priorités doit être établie, de manière transparente et scientifiquement fondée, avec les représentants de toutes les parties concernées, y compris des patients et des citoyens. Cette liste doit aussi donner des indications aux sociétés pour mieux orienter leur recherche.
- Toutes les publications de recherche réalisées au moyen de fonds publics et leurs données sous-jacentes doivent être mises à la disposition du public, moyennant les garanties pour le respect de la vie privée lorsqu'elles contiennent des données à caractère personnel. La Flandre et la Belgique doivent inscrire ce principe dans la loi comme la Communauté française l'a déjà

fait pour les publications de recherche, et ce principe doit être étendu, dans les deux parties du pays, aux données de recherche. Le respect de ces principes doit être contrôlé par les universités, les centres de recherche et les instances publiques de financement. Des mesures d'incitation doivent être prévues pour généraliser leur application.

- Les organismes publics qui financent les recherches doivent imposer des conditions garantissant le caractère abordable et la disponibilité des médicaments auxquels ces recherches ont contribué.

Ces conditions doivent figurer dans les contrats que les autorités publiques concluent directement avec les chercheurs et/ou les firmes.

Par ailleurs, un cadre commun pour l'octroi socialement responsable de licences à des instituts de recherche doit être convenu et appliqué. Lors de la création de spin-off, les universités doivent garder un droit de regard et des accords préalables doivent être conclus sur l'accessibilité du produit final. Les autorités publiques et les instituts de recherche doivent contrôler l'application des principes convenus et prendre des mesures lorsque ceux-ci sont enfreints.

Ces conditions sont encore plus importantes lorsque les moyens financiers que les autorités dégagent pour la recherche en vue du développement de médicaments augmentent considérablement.

RECOMMANDATION 3

Les autorités doivent faire des choix

1. Hausse des dépenses de médicaments

Les dépenses de l'assurance-maladie pour les médicaments et les thérapies nouvelles ont connu récemment une forte augmentation. Cette hausse ne faiblira pas ces prochaines années dans la mesure où de très nombreuses thérapies nouvelles et coûteuses sont en développement. D'après des prévisions de la Vlerick Business School⁵⁶ pour les années 2015-2020, le budget de l'assurance-maladie relatif au remboursement des nouvelles thérapies contre le cancer connaîtra un doublement entre 2015 et 2020. En 2015, l'assurance-maladie a déboursé 491 millions d'euros en médicaments de nature oncologique, un montant qui devrait dépasser le milliard en 2020. En effet, un très grand nombre de thérapies et d'immunothérapies ciblées arrivent sur le marché. Selon les mêmes prévisions, il faudrait que le budget total de l'assurance-maladie consacré aux médicaments soit porté de 4 074 millions d'euros – son niveau en 2015 – à 4 635 millions d'euros en 2020.

La ministre de la Santé publique a conclu un pacte de croissance avec l'industrie pharmaceutique afin de répondre aux besoins croissants. D'après les prévisions de la Vlerick Business School, les moyens dégagés par le pacte de croissance suffisaient jusqu'en 2017, mais un dépassement budgétaire de 230 millions d'euros est à prévoir à partir de 2018. Ces prévisions péchaient toutefois par excès d'optimisme puisqu'un dépassement budgétaire de 189 millions d'euros est déjà apparu en 2016, même s'il est vrai que l'industrie pharmaceutique doit le compenser partiellement par des prélèvements.

Les thérapies cellulaires et géniques – développées pour les maladies rares et le cancer – représentent une nouvelle génération de traitements qui entraîneront des coûts importants. Un rapport publié en 2017 par l'OCDE soulignait que 700 études cliniques sont en cours concernant ces thérapies. On s'attend à ce qu'elles coûtent très cher. La première génothérapie ayant reçu une autorisation de mise sur le marché coûtait un million d'euros par traitement⁵⁷. Les dépenses sans cesse croissantes liées aux nouveaux médicaments réduisent la marge disponible pour les autres investissements dans les soins de santé, pourtant tout autant indispensables.

2. Les autorités doivent faire des choix

Afin de maîtriser les dépenses et conserver ainsi une marge pour les nouveaux traitements et d'autres investissements nécessaires dans les soins de santé (comme le remboursement des soins dentaires⁵⁸, les soins palliatifs⁵⁹, le personnel infirmier⁶⁰...), les autorités doivent porter un regard critique sur la valeur ajoutée des nouveaux médicaments et le prix demandé pour celle-ci. Cette nécessité ressort de plusieurs études récentes qui ont démontré que toutes les nouvelles médications ne revêtent pas une valeur ajoutée importante. Nous payons d'ailleurs de plus en plus cher pour les mêmes gains de santé.

2.1 Valeur ajoutée et prix des nouveaux médicaments

Une analyse des médicaments contre le cancer approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) entre 2002 et 2014 a montré que quelques thérapies très efficaces ont été effectivement commercialisées (le traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF, par exemple). Mais en moyenne, le gain obtenu avec les nouvelles thérapies reste assez limité : le gain médian en survie sans progression était de 2,5 mois, le gain en survie globale était de 2,1 mois (dans une étude clinique, la survie sans progression désigne la durée qui s'écoule entre le début de la participation à une étude clinique et le moment où la maladie s'aggrave de nouveau)⁶¹. Une autre étude s'est intéressée à 48 médicaments contre le

cancer auxquels l'Agence européenne des médicaments (EMA) a octroyé une autorisation de mise sur le marché entre 2009 et 2013. Ces 48 médicaments avaient 68 indications. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché, une augmentation significative de la survie avait été mesurée pour 24 de ces 68 indications. L'amélioration médiane s'élevait à 2,7 mois. Les autres indications avaient reçu leur autorisation de mise sur le marché sur la base d'une mesure telle que la survie sans progression. Seules 7 des 68 indications mettaient à disposition des données concernant l'impact sur la qualité de vie. Même après un suivi de plusieurs années (jusqu'à minimum 3,3 ans après l'approbation par l'EMA), une nette amélioration de la survie ou de la qualité de la vie n'avait été démontrée que pour 35 de ces 68 applications⁶². La même image se dégage d'une analyse réalisée par le magazine *Prescrire*⁶³ et portant sur 92 nouveaux produits de 2017. Seuls 10 de ces 92 médicaments représentaient un véritable progrès (dont trois en oncologie, trois pour le traitement des maladies transmissibles comme le VIH et l'hépatite C et deux médicaments utiles également pour les enfants).

Il convient de nuancer ces résultats. Par exemple, les auteurs de l'étude européenne se montrent critiques à l'égard du fait que beaucoup de médicaments contre le cancer sont commercialisés sans données sur la survie globale. Dans certaines circonstances, il peut néanmoins se justifier d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contre le cancer uniquement sur la base d'une amélioration de la survie sans progression. La survie globale est parfois difficilement mesurable (par exemple dans le cas d'une étude clinique avec cross-over : des patients du groupe de contrôle peuvent passer dans le groupe expérimental parce que les résultats de ce dernier sont largement meilleurs)⁶⁴. Il est toutefois indiqué de fonder le moins possible les autorisations de mise sur le marché sur une amélioration de la survie sans progression. D'après certaines méta-analyses, il est loin d'être prouvé que la survie sans progression laisse présager une survie globale en cas de cancer. En atteste le cas concret du bévacizumab, autorisé aux États-Unis en 2008 pour soigner le cancer du sein généralisé, sur la base de l'amélioration de la survie sans progression. Il a été retiré de la vente en 2011 parce que plusieurs études cliniques n'avaient pas mis en évidence une amélioration de la survie globale⁶⁵.

Deuxième nuance : de nouvelles thérapies apparaissent, comme les immunothérapies, qui ont des effets plus importants, mais seulement chez une partie des patients. Toute la difficulté consiste donc à sélectionner, à l'aide de marqueurs biologiques, les patients susceptibles de tirer parti de ces thérapies.

Les autorités ne doivent pas seulement examiner la valeur ajoutée mais aussi porter un regard critique sur les prix demandés. En effet, nous payons de plus en plus cher pour les mêmes gains de santé, comme il ressort d'une analyse du prix de 58 médicaments contre le cancer aux États-Unis. En 1995, patients et assureurs payaient 54 100 \$ pour une année de vie gagnée. Ce montant était passé à 139 100 \$ en 2005 et à 207 000 \$ en 2013, soit une augmentation annuelle de 10 %⁶⁶.

2.2 Comment la décision de remboursement est-elle prise actuellement ?

Une commission d'experts au sein de l'assurance-maladie (la Commission de remboursement des médicaments, CRM) réalise déjà une analyse critique des nouveaux médicaments. Elle transmet un avis au ministre des Affaires sociales, qui prend la décision finale sur le remboursement. Dans son avis, la CRM tient compte de la valeur thérapeutique (le médicament a-t-il un effet prouvé ? Quelles sont les effets secondaires ? Le médicament est-il facile à utiliser ?), du prix, de la mesure dans laquelle le médicament répond à des besoins médicaux et sociétaux, de l'impact budgétaire et du rapport coût-efficacité (la relation entre la valeur ajoutée et le surcoût)⁶⁷. Les critères qui ne sont pas pris en considération à l'heure actuelle mais qui devraient jouer un rôle sont : la génération d'une marge bénéficiaire raisonnable pour la firme, la présence d'une relation raisonnable entre le prix et les coûts de recherche et de développement⁶⁸. L'importance de ces critères est soulignée par le cas du sofosbuvir, un médicament contre l'hépatite C. Son prix élevé a eu de lourdes répercussions budgétaires et limité

son accessibilité dans de nombreux pays. À en croire un rapport du Sénat américain, Gilead, le propriétaire de la molécule, a récupéré plus de 25 fois sa mise de départ au cours des 21 premiers mois de commercialisation du produit. En d'autres termes, même avec un prix plus faible, la firme aurait pu bénéficier d'un bon rendement du capital investi et les problèmes d'accessibilité auraient été beaucoup moins graves⁶⁹.

Quand un médicament n'est pas suffisamment bien coté sur les critères précités, par exemple parce que sa valeur ajoutée est limitée et son prix trop élevé, les autorités peuvent décider de ne pas le rembourser. Mais cette décision n'est jamais facile à prendre, notamment parce que des patients dont les besoins médicaux sont importants veulent recourir à toutes les possibilités et qu'ils comprennent difficilement qu'un médicament ne soit pas remboursé. Il arrive donc que la CRM ne rende pas un avis de remboursement positif, mais que le ministre décide malgré tout de rembourser. Désormais, cela se fait fréquemment dans le cadre d'une convention confidentielle. Quand la CRM ne rend pas d'avis positif pour un remboursement, le ministre de la Santé publique et les firmes pharmaceutiques négocient un accord sur un remboursement temporaire et concluent une convention dont les dispositions principales sont tenues secrètes. En pratique, ces conventions sont surtout utilisées pour rembourser des médicaments qui sont trop chers par rapport à leur valeur ajoutée. Ces dernières années, cette pratique est devenue peu à peu un système de remboursement parallèle (voir recommandation 5).

3. Renforcer la légitimité des choix

Il est difficile de faire des choix en matière d'assurance-maladie. Aussi toute décision de rembourser ou non un nouveau traitement doit-elle pouvoir s'appuyer sur une forte légitimité à l'égard des patients et des citoyens. Selon un rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)⁷⁰, on peut affirmer cette légitimité en veillant à ce que les décisions de l'assurance-maladie respectent les principes de l'*accountability for reasonableness* – la « responsabilité pour la raisonabilité ». Cela signifie, en premier lieu, que les décisions prises doivent être transparentes quant à leurs motifs et leurs critères. Deuxièmement, les décisions doivent être pertinentes, c'est-à-dire s'appuyer sur des arguments et des critères acceptables pour toutes les parties prenantes. Troisièmement, il doit être possible de revoir les décisions à la lumière de nouveaux arguments ou de nouvelles preuves. Enfin, il faut qu'une réglementation garantisse la bonne exécution des trois autres principes. La responsabilité pour la raisonabilité peut encore être améliorée au sein de l'assurance-maladie belge.

3.1 Transparence

Les avis de la CRM pourraient par exemple être plus transparents. Cette commission donne au ministre de la Santé publique un avis sur le remboursement d'un médicament. Le processus d'évaluation qui mène à cet avis devrait recourir à un cadre explicite. Celui-ci devrait clarifier l'avis donné, les critères qui entrent en ligne de compte et le résultat obtenu par le médicament sur ces critères. Le KCE propose un modèle de cadre censé répondre à cinq questions. Différents critères peuvent intervenir dans chacune des questions. 1) Le médicament répond-il à un besoin médical, thérapeutique ou sociétal ? (critères possibles : affection grave ou pas ? disponibilité de traitements efficaces ?) 2) La collectivité est-elle prête en principe à payer un traitement qui améliorera cette indication ? (critère possible : responsabilité personnelle dans l'apparition d'une maladie ; la plupart des sociétés estiment que cet élément ne doit pas jouer) 3) La collectivité est-elle prête à payer ce médicament spécifique ? (critère possible : quels sont les résultats du médicament en matière de sécurité par rapport aux médicaments existants ?) 4) Sommes-nous disposés à payer davantage pour ce traitement que pour le meilleur traitement existant ? (critère possible : valeur ajoutée thérapeutique) 5) Quelle augmentation du financement public sommes-nous prêts à accepter pour ce traitement déterminé ? (critère possible : impact budgétaire, rapport coût-efficacité).

Il importe qu'un cadre clair de ce type soit utilisé, mais aussi que le public puisse avoir accès à un résumé compréhensible des critères utilisés, de la note obtenue pour ces critères et de la décision prise. Ce résumé doit également indiquer si un médicament est remboursé ou non en vertu d'une convention article 81 et pour quelles raisons il a été décidé d'opter pour une telle convention (voir recommandation 5).

3.2 Pertinence

Afin d'améliorer la pertinence des décisions, il faut que les citoyens connaissent, comprennent et soutiennent les critères de décision. Cela est possible, par exemple, en les invitant à un exercice de réflexion et un échange de vues sur les critères de l'assurance-maladie. Dans cet esprit, la Fondation Roi Baudouin avait organisé un « laboratoire citoyen » réunissant 32 citoyens pendant trois week-ends. L'idée était de les faire réfléchir aux critères qui doivent jouer un rôle dans les décisions de remboursement des soins de santé. Ils sont parvenus à un ensemble de 19 critères, dont quatre ont été jugés plus importants que les autres. Le premier critère important était la « qualité de vie », au sens large, soit l'autonomie et l'interaction avec l'entourage (social). Deuxième critère, la « nécessité médicale » : dans quelle mesure le traitement est-il nécessaire du point de vue médical ? Quel est l'impact de la maladie sur l'espérance de vie, la qualité de vie et le bien-être du patient ? Les deux autres critères importants étaient « l'efficacité » (est-il scientifiquement prouvé que le médicament fonctionne ?) et la « qualité de l'investissement » (la mesure dans laquelle le traitement traite ou évite des problèmes à long terme, par exemple par la prévention ou une intervention précoce^{71 et 72}).

En parallèle avec l'exercice de la Fondation Roi Baudouin, le KCE a mené une enquête quantitative sur les préférences de la population concernant les décisions relatives aux soins de santé. L'objectif était de vérifier les critères ressentis comme importants par les citoyens afin que les responsables politiques puissent en tenir compte quand ils doivent trancher. La qualité de vie a été mise en avant dans cette enquête également. Lorsque des citoyens sont appelés à indiquer le traitement qu'ils rembourseraient, ils accordent une plus grande importance à l'impact sur la qualité de vie qu'à l'impact sur l'espérance de vie⁷³. Le KCE recommande la mise en place de projets pilotes au sein des commissions de l'INAMI afin d'envisager la possibilité de tenir compte des préférences des citoyens dans la prise de décisions.

4. Recommandations politiques

- Les moyens des autorités sont limités, ce qui les oblige à faire des choix intelligents. Les autorités doivent donc parfois dire « non » à un médicament ou au prix demandé par une entreprise pharmaceutique pour un médicament.
- La décision de remboursement doit être prise par un comité d'experts comme la Commission de remboursement des médicaments de l'INAMI et cette décision doit être contraignante.
- Les choix des autorités doivent être déterminés par différents éléments tels que le besoin médical, la valeur ajoutée thérapeutique, le rapport entre le prix et la valeur ajoutée, l'impact budgétaire, le caractère raisonnable des marges bénéficiaires de l'entreprise et les coûts de recherche et de développement consentis par l'entreprise. Ces deux derniers éléments ne sont pas encore pris en considération.
- Les choix faits par les autorités doivent satisfaire aux principes de *l'accountability for reasonableness* (transparence, pertinence, révocabilité, réglementation pour faire respecter l'application des trois premiers critères).
 - Cela peut passer par exemple par une amélioration de la transparence des décisions. Les autorités doivent baser leurs avis sur un cadre explicite précisant à quelles questions il y a lieu de répondre et les critères qui doivent être pris en compte. Les décisions prises et les

critères qui les sous-tendent doivent faire l'objet d'un rapport compréhensible pour la population. Tant que l'on recourra aux conventions confidentielles, ce rapport devra également indiquer si cette option a été choisie et pour quelle raison.

- Les autorités doivent tenir compte des préférences des citoyens lorsqu'elles fixent les critères de décision. Tant le laboratoire citoyen de la Fondation Roi Baudouin que le questionnaire du KCE ont montré comment procéder en pratique. À l'avenir, il y aura lieu d'organiser régulièrement de tels laboratoires citoyens pour que les décideurs de l'assurance-maladie reçoivent un retour d'informations sur leur méthode de travail. En outre, des projets pilotes au sein des commissions de l'INAMI doivent examiner les possibilités de tenir compte des préférences des citoyens dans les décisions.

RECOMMANDATION 4

Coopération internationale

4.1. Coopération en matière de négociation de prix, d'analyse prospective et d'évaluation des technologies de santé

1. Décisions sur la fixation du prix et le remboursement

Les décisions sur la fixation du prix et le remboursement des médicaments sont des compétences nationales. Les pays sont cependant amenés à constater que cette approche nationale crée des problèmes. Le coût des nouvelles thérapies ne cessant d'augmenter, de plus en plus de pays éprouvent des difficultés à garantir l'accessibilité des soins et l'accès en temps opportun aux nouveaux traitements. Les stratégies qu'ils ont mis en œuvre jusqu'à présent en matière de fixation du prix et de remboursement ne semblent pas être adéquates pour régler ce problème et ont peut-être même contribué à les créer.

En effet, il existe un déséquilibre important entre les autorités nationales, d'une part, et les entreprises pharmaceutiques, de l'autre. Les firmes ont une bonne vue d'ensemble de la politique des divers pays en matière de médicaments ; elles ont connaissance de leur pouvoir d'achat et des montants que chaque pays est disposé à rembourser pour les divers traitements. En revanche, les autorités nationales respectives ne savent généralement pas ce que les autres pays paient réellement pour un nouveau médicament. Les pays échangent effectivement des informations sur les prix via une base de données commune (Euripid), mais ces informations ne permettent pas de procéder à une comparaison précise des prix pour beaucoup de nouveaux médicaments. Les entreprises se déclarent en effet disposées à accorder des réductions de prix à la carte pour chaque pays, mais à la condition qu'elles restent strictement confidentielles. Les prix indiqués dans Euripid sont donc les prix officiels, sans la réduction. En d'autres termes, de par ce système de réductions de prix secrètes, les pays peuvent avoir le sentiment de négocier un accord avantageux, mais sans aucun moyen de le vérifier. Les firmes, de leur côté, sont en position d'obtenir le maximum dans chaque cas de figure.

C'est pour cette raison que sont apparus ces dernières années en Europe divers accords de coopération internationaux censés permettre aux autorités nationales de mieux peser dans la balance quand elles négocient avec l'industrie pharmaceutique. La Belgique, les Pays-Bas et le Luxembourg ont mis en place un accord de coopération en 2015 et ces trois pays ont été rejoints par l'Autriche et, plus récemment, par l'Irlande (BeNeLuxA). Cet accord de coopération vise à garantir pour les patients un accès durable à des traitements de haute qualité. Il a pour objet l'identification de nouveaux traitements qui deviendront disponibles dans un avenir proche (horizon scanning) et la coopération en vue d'évaluer la plus-value et le coût des nouveaux médicaments par rapport aux traitements existants (évaluation des technologies de santé – ETS). Les pays négocient alors ensemble le remboursement du nouveau traitement, mais pour l'instant uniquement en ce qui concerne les médicaments destinés aux maladies rares⁷⁴.

Cette coopération a déjà permis un premier succès. Les Pays-Bas et la Belgique ont récemment négocié un remboursement commun pour le médicament nusinersen (Spinraza®), destiné au traitement de l'amyotrophie spinale, une maladie musculaire rare⁷⁵. Le résultat des négociations est resté toutefois secret, ce qui signifie que la réduction n'est pas du domaine public.

Les pays du groupe de la Déclaration de La Valette (Malte, Chypre, Grèce, Italie, Espagne et Portugal⁷⁶) ont suivi le mouvement en 2017 et formé un second groupe important. Ce groupe est également en train de s'élargir puisqu'il a récemment accueilli la Slovénie, la Roumanie, la Croatie (observatrice) et l'Irlande, qui est donc membre de deux accords de coopération. Le groupe de La Valette a d'ores et déjà entamé l'évaluation de la valeur ajoutée de plusieurs médicaments, mais il n'en est pas encore au stade où il négocie le remboursement de façon commune⁷⁷.

Selon la presse, un troisième groupe réunissant des pays d'Europe centrale et orientale devrait bientôt être actif. Sont concernés la Pologne, la Hongrie, la Slovaquie, la Lituanie et peut-être également la République tchèque⁷⁸.

Ces accords de coopération ont effectivement le potentiel nécessaire pour changer les règles du jeu, mais il est clair également qu'ils n'en sont qu'à leurs balbutiements. Les accords de coopération existants doivent encore gagner en efficacité. En juillet 2018, le ministre grec de la Santé publique a déclaré qu'il était nécessaire que les pays de La Valette définissent un cadre juridique qui rendrait le résultat des négociations contraignant. Selon lui, il ne faudrait pas que des procédures parallèles puissent débiter au niveau national si des négociations sont en cours au niveau du groupe de La Valette. Par ailleurs, il serait important de pouvoir compter sur la participation de grands pays comme la France et l'Allemagne.

L'objectif, à terme, doit être de parvenir à une négociation du du remboursement et de ses modalités à l'échelon européen. Il serait également souhaitable, dans le cadre de ces négociations internationales, de tourner le dos à la pratique actuelle des négociations de prix confidentielles : le prix réellement payé doit être rendu public à l'issue de la négociation.

2. Nécessité d'un renforcement de la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de la santé et d'analyse prospective (horizon scanning)

Afin de pouvoir mener une bonne politique concernant le prix et le remboursement des nouveaux médicaments, les autorités responsables ont besoin de disposer de données sur les nouveaux médicaments qui seront commercialisés dans un proche avenir (horizon scanning), ainsi que sur la valeur ajoutée et les coûts des nouveaux traitements (évaluation des technologies de la santé). Bien que les pays coopèrent déjà au niveau européen, l'évaluation des technologies de la santé et l'horizon scanning demeurent pour l'essentiel une responsabilité des États membres, ce qui entraîne plusieurs limitations et un gaspillage de moyens. Une proposition de règlement a été élaborée par la Commission européenne visant à organiser l'horizon scanning et l'ETS au niveau européen. Cette proposition peut certainement être un pas en avant, mais il y a lieu d'attirer l'attention sur certains points, notamment en ce qui concerne la transparence du processus et l'indépendance des experts concernés.

2.1 Évaluation de la valeur ajoutée d'un médicament : évaluation des technologies de la santé

Une grande majorité de pays dispose d'une seule ou parfois même de plusieurs instances chargés

d'évaluer les nouveaux médicaments par rapport aux traitements existants. Cette évaluation est fondamentale pour prendre des décisions éclairées sur le bien-fondé éventuel du remboursement des nouveaux médicaments et sur leur prix. Dans notre pays, ces évaluations sont réalisées par l'INAMI et le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).

La méthodologie utilisée n'est cependant pas identique dans tous les pays. En outre, les diverses agences d'ETS ont également des possibilités financières et des compétences très différentes⁷⁹, ce qui explique notamment pourquoi les pays européens prennent parfois des décisions divergentes concernant le remboursement et la fixation du prix des médicaments.

Une coopération européenne existe déjà au sein de l'EUnetHTA – le réseau européen pour l'évaluation des technologies de santé – mais cette initiative a ses limites. Pas moins de 29 pays font partie de ce réseau créé en 2009 pour faciliter la coopération et le partage des connaissances en matière d'ETS. Malgré cela, plusieurs pays continuent de réaliser leurs propres analyses, ce qui entraîne une utilisation inefficace des ressources. Par ailleurs, le financement de l'EUnetHTA se fait « par projet », ce qui signifie qu'il est limité dans le temps. Il n'offre donc pas de garantie en termes de durabilité.

2.2 Détection de médicaments importants en préparation : l'horizon scanning

L'horizon scanning est un moyen pour les autorités d'acquérir précocement une vision sur les médicaments qui vont être commercialisés et sur leur impact, tant sur la santé publique que sur l'organisation des soins et leur financement.

De la sorte, les autorités sont mieux en mesure de planifier leurs évaluations des médicaments, mais aussi de préciser tôt dans le processus les budgets disponibles pour ces médicaments. Enfin, l'horizon scanning leur permet d'avoir une meilleure vision sur les besoins médicaux qui seront ainsi satisfaits, mais aussi sur ceux qui ne le sont pas encore.

En Europe, plusieurs pays utilisent déjà l'horizon scanning, mais il s'agit pour le moment d'initiatives essentiellement nationales, ayant chacune leur approche propre.

Il serait beaucoup plus efficace de procéder à l'échelon international, de convenir d'une méthodologie commune et d'évaluer ensemble les moyens nécessaires. A la demande du réseau BeNeLuxA, le KCE a récemment étudié la possibilité d'un système commun en matière d'horizon scanning. Les chercheurs proposent la création d'une unité centrale d'horizon scanning et ont élaboré une méthodologie⁸⁰.

Beneluxa, qui recourt déjà en tant que groupe à l'horizon scanning, a pris ces dernières années l'initiative de mettre en place une coopération élargie, et ce avec succès : plus de dix autres pays ont marqué concrètement leur volonté de prendre part à ce projet. L'objectif est de désigner une organisation extérieure qui sera responsable de l'horizon scanning. Si tout se déroule comme prévu, un appel d'offres international sera encore lancé cette année, afin de disposer des premiers rapports l'année prochaine.

2.3 Proposition de la Commission européenne

Afin de supprimer les limitations actuelles de l'ETS et de l'horizon scanning nationaux et des coopérations européens, la Commission européenne a présenté une proposition de règlement sur l'ETS, dans un premier temps, mais qui aborde également l'horizon scanning⁸¹.

La proposition crée un groupe de coordination. Ce groupe est constitué de représentants des organisations d'ETS des États membres et assume un rôle central dans la prise de décisions et dans l'organisation du travail. La Commission européenne assure un rôle de secrétariat.

La proposition met en avant quatre domaines de coopération :

- En ce qui concerne les évaluations des technologies de santé, la proposition de règlement dispose que les États membres sont obligés de participer aux évaluations cliniques **communes**, et qu'ils doivent aussi les utiliser. Les aspects non cliniques, comme l'évaluation économique, restent du domaine des États membres. Dans la proposition actuelle, l'évaluation clinique est prévue pour les médicaments, certains dispositifs médicaux et tests diagnostiques in vitro.
- Les États membres peuvent également conclure des **coopérations volontaires** allant plus loin que les évaluations cliniques communes (en matière d'évaluation économique, par exemple). Ils peuvent recourir à cet égard au cadre de soutien créé par le règlement.
- Le groupe de coordination sera également responsable de l'**horizon scanning**.
- Les développeurs d'une technologie de santé peuvent demander une **consultation scientifique** avec le groupe de coordination. Cette consultation a lieu pendant le développement de cette technologie. Les développeurs peuvent demander un avis sur les éléments de preuve qui seront probablement nécessaires pour l'évaluation clinique.

La création d'un règlement institutionnalisant une coopération européenne étroite en matière d'ETS et d'horizon scanning nous semble être un pas en avant, qui facilitera l'accès à des médicaments de haute qualité pour tous les patients européens. Il pourrait avoir plusieurs effets positifs : des médicaments seront accessibles plus rapidement dans différents pays européens, l'évaluation clinique des médicaments aura une qualité moyenne plus élevée dans les États membres de l'UE et le gaspillage des moyens causé par le fait que plusieurs États membres effectuent les mêmes analyses sera diminué. Pour que ces promesses se concrétisent, il faut toutefois que l'évaluation clinique et l'horizon scanning communs remplissent plusieurs conditions et s'appuient sur les connaissances et l'expérience des initiatives de coopération déjà existantes.

Il s'agit notamment de veiller à ce que l'ETS européenne soit basée sur les normes de qualité les plus élevées possibles. Le règlement doit décrire en toute clarté les exigences méthodologiques auxquelles doit répondre l'ETS. Les développeurs d'une nouvelle technologie doivent mettre à disposition toutes les données dont ils disposent pour l'ETS, donc aussi des résultats négatifs d'études cliniques. Ce point pose encore problème actuellement⁸².

En outre, il convient de garantir la transparence et l'indépendance du processus d'ETS. La méthodologie de l'ETS, les analyses des études cliniques, les résultats positifs et négatifs de l'ETS et les résultats des votes au sein du groupe de coordination doivent être à la disposition du public. Les membres du groupe de coordination doivent être soumis à des règles strictes en matière de conflits d'intérêts. Par exemple, les membres de ce groupe ne peuvent pas avoir d'intérêts financiers dans des technologies de santé et doivent indiquer annuellement d'éventuels conflits d'intérêts⁸³.

Pendant le développement d'une nouvelle technologie (donc avant l'ETS), les développeurs peuvent demander un avis au groupe de coordination. Le groupe de coordination doit alors demander des études cliniques comparatives en vue de la poursuite du développement du médicament. Ces études comparent la nouvelle technologie avec la meilleure thérapie disponible et pas avec un placebo. De telles études doivent être obligatoires dans le cadre de l'enregistrement d'un nouveau médicament (voir recommandation politique 7).

3. Recommandations politiques

- Les États membres de l'UE doivent unir leurs forces pour négocier les prix avec les firmes pharmaceutiques. Il y aurait lieu d'élargir progressivement les liens de coopération qui se sont tissés depuis quelques années dans différentes régions comme BeNeLuxA, afin d'évoluer à plus long terme vers une négociation des prix à l'échelon européen.
- Afin de mener efficacement les négociations, les différents pays doivent également coopérer pour collecter et évaluer certaines données concernant les médicaments.

Une coopération plus étroite entre les États membres de l'UE est nécessaire afin de détecter de façon précoce les médicaments importants en cours de conception (analyse prospective – *horizon scanning*) ainsi que pour évaluer la valeur d'un nouveau médicament par rapport aux traitements existants (évaluation des technologies de santé – ETS).

Nous estimons que la proposition de règlement élaborée par la Commission européenne au début de l'année 2018 en vue d'organiser une coopération européenne poussée sur ces aspects devrait être adoptée. Il convient cependant de souligner un certain nombre d'adaptations nécessaires et de points délicats : la méthode communautaire doit garantir des évaluations de haute qualité ; les firmes doivent remettre aux instances chargées de l'ETS l'ensemble des données relatives à leurs études cliniques ; le processus et les résultats doivent être totalement transparents ; et l'indépendance des instances et des experts concernés doit être garantie.

- Lorsque les États membres ne parviennent pas à obtenir un prix juste lorsqu'ils négocient avec une firme pharmaceutique et que le prix du médicament concerné peut dès lors constituer une menace pour la santé publique, ils doivent pouvoir recourir aux licences obligatoires. Il serait nécessaire, à cette fin, de procéder à un certain nombre d'adaptations du cadre législatif en vigueur (voir recommandation 4.2).

4.2. Licences obligatoires

1. La licence obligatoire: qu'est-ce que c'est ?

La licence obligatoire concerne la situation où une autorisation est accordée à une société de médicaments génériques de produire et de commercialiser sous brevet un médicament déterminé, sans l'autorisation du titulaire du brevet. Grâce à la licence obligatoire, les autorités peuvent faire en sorte que leur population ait accès à un médicament important sur le plan de la santé publique, mais inaccessible en raison, par exemple, d'un prix demandé anormalement élevé. La licence obligatoire n'a pas pour effet de déposséder le titulaire. La firme concernée demeure titulaire du brevet et conserve ses droits, à l'exception du droit d'exclure le fabricant jouissant de la licence obligatoire de la production et de la commercialisation du médicament. Les licences obligatoires sont limitées dans leur ampleur (territoire) et leur durée (terme). Le titulaire du brevet perçoit des royalties comme s'il avait volontairement octroyé une licence sur son invention⁸⁴.

La possibilité de recourir aux licences obligatoires est un principe généralement reconnu. Cette option a été inscrite dans l'accord sur les ADPIC de 1994, qui impose des normes minimales en matière de protection intellectuelle dans tous les pays membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Ainsi, l'article 8 de ce traité autorise explicitement les mesures de protection de la santé publique,

tandis que son article 31 crée la possibilité d'octroyer des licences obligatoires. Ces flexibilités doivent garantir un juste équilibre entre la protection du droit à la santé et aux traitements, d'une part, et celle de la propriété intellectuelle, d'autre part. L'accord sur les ADPIC ne contient aucune restriction spécifique à l'égard des motifs sous-tendant une demande de licence obligatoire. Celle-ci peut être utilisée pour maintenir sous contrôle le prix des médicaments, lutter contre les pratiques non concurrentielles des sociétés pharmaceutiques, etc. En revanche, le recours aux licences obligatoires est soumis à une série de conditions (voir ci-après)⁸⁵.

L'utilisation des licences obligatoires se justifie aussi du point de vue des droits de l'homme. L'article 12 du Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels de 1966 (PIDESC) protège le droit à une santé physique et mentale aussi bonne que possible. Point important, les citoyens ne peuvent pas invoquer directement le PIDESC. Son article 12 n'implique dès lors pas que les autorités doivent donner à tout un chacun un accès direct à n'importe quel traitement, quel que soit son coût. Par contre, les autorités doivent prendre des mesures visant à atteindre aussi rapidement et efficacement que possible la meilleure santé possible de leurs citoyens (réalisation progressive). L'utilisation d'une licence obligatoire se justifie lorsque cet instrument est nécessaire pour tendre vers l'objectif d'une aussi bonne santé que possible pour la population⁸⁶.

2. La licence obligatoire dans la pratique

La législation de la plupart des pays industrialisés occidentaux et européens contient des dispositions relatives aux licences obligatoires afin de garantir l'équilibre entre les intérêts du titulaire du brevet et ceux de la collectivité.

Les pays industrialisés occidentaux se sont montrés jusqu'ici très réservés dans l'utilisation des licences obligatoires. En revanche, à l'échelle mondiale, l'instrument est régulièrement utilisé, par exemple par les pays qui veulent que leur population ait accès à des traitements génériques à bas prix. On dénombre une centaine d'exemples de licences obligatoires dans 89 pays entre 2001 et 2016. Depuis peu, la licence obligatoire ne semble plus être la chasse gardée des autorités publiques. Les sociétés pharmaceutiques ont apparemment trouvé le moyen de se les faire octroyer. Ainsi, les tribunaux allemands ont accordé en 2016 une licence obligatoire à un médicament contre le VIH. Deux sociétés pharmaceutiques (Shionogi & Company Ltd et Merck & Co)⁸⁷ étaient parties à cette affaire, qui constitue un précédent important.

La cherté des médicaments posant problème, les pays industrialisés riches réfléchissent également aux moyens de déployer efficacement cet instrument⁸⁸. Aux Pays-Bas, le ministre de la Santé publique a pris récemment l'engagement d'examiner de plus près le recours à la licence obligatoire⁸⁹. En effet, même dans les pays riches, certains médicaments nouveaux, essentiels mais chers, empêchent les autorités publiques, soumises à des contraintes budgétaires, de concrétiser l'accès à une bonne médication. Par exemple, différents pays riches ont restreint l'accès aux traitements antiviraux contre l'hépatite C, très coûteux, lors de leur commercialisation en 2014. Ce prix élevé, couplé avec une incidence élevée, a fortement pesé sur le budget. Seuls les patients chez qui la maladie avait le plus progressé ont pu en bénéficier tandis que d'autres patients, qui auraient pu aussi en tirer parti, ont dû attendre la progression de leur maladie. En Belgique, un premier remboursement des nouveaux traitements antiviraux est intervenu en 2015, mais seulement pour les patients atteints d'une cirrhose hépatique avancée (stades F3 et F4), et avant ou après une transplantation du foie. Les motifs de cette limitation étaient d'ordre budgétaire. Du point de vue de la santé publique, il aurait été idéal de traiter aussi rapidement que possible tous les porteurs du virus de l'hépatite C. Selon des calculs du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) tablant sur un élargissement progressif du remboursement, le traitement de tous les patients nécessiterait en 2021 un budget de pas moins de 171 140 840 euros⁹⁰.

Par ailleurs, une licence obligatoire ne doit pas toujours être effectivement utilisée pour produire un effet. L'expérience montre qu'il suffit parfois d'annoncer l'intention d'octroyer une licence obligatoire

pour susciter des réactions de la part des sociétés pharmaceutiques, certaines accordant alors des diminutions de prix considérables. En 2001, par exemple, le Brésil a annoncé sa décision d'octroyer une licence obligatoire pour le Viracept (nelfinavir), un médicament contre le VIH, parce que Roche se montrait totalement inflexible dans les négociations sur le prix. Quelques jours plus tard, Roche a fait savoir qu'un accord avait été trouvé avec les autorités brésiliennes pour diminuer le prix. Cela confirme que les bénéfices considérables des sociétés pharmaceutiques permettent une grande marge de manœuvre dans la négociation⁹¹.

Selon ses détracteurs, le système des licences obligatoires peut freiner l'innovation, surtout s'il est utilisé systématiquement. Aucune preuve ne démontre un effet négatif des licences obligatoires sur les investissements dans la R&D⁹². En outre, la licence obligatoire n'est pas un instrument auquel il faut recourir de façon systématique, mais uniquement après avoir soupesé soigneusement les intérêts des parties. Cette formule ne doit être utilisée que si la santé publique est compromise⁹³.

3. Types de brevets

Avant de traiter plus en profondeur de la législation sur les licences obligatoires, voici un bref aperçu des instruments législatifs pertinents et des différents types de brevets que cette législation permet d'accorder. En cette matière, il convient de faire une distinction entre les niveaux belge et européen. Les traités internationaux ont également un rôle à jouer.

Il existe actuellement trois voies possibles pour obtenir un brevet valable en Belgique :

- La première piste est la voie nationale, par le dépôt auprès de l'Office belge de la Propriété intellectuelle. En cas d'octroi, il en résulte un brevet belge, valable uniquement sur le territoire belge.
- Ensuite, il est possible de déposer une demande de brevet auprès de l'Office européen des brevets (OEB, ou EPO en anglais). Le brevet européen regroupe 38 brevets nationaux (il n'est donc pas limité aux pays de l'Union européenne mais concerne également la Suisse et la Turquie, par exemple). L'octroi par l'OEB est suivi d'une longue phase de validation à l'échelon national, au cours de laquelle des coûts sont exigibles et certaines traductions doivent être effectuées.
- La troisième possibilité est la voie internationale, créée par le traité PCT de 1970. Cette voie permet également d'obtenir un brevet dans les pays non européens. Si, dans la demande de brevet international, le demandeur indique la Belgique, le document est envoyé à l'OEB et la procédure d'octroi d'un brevet européen est lancée.

Indépendamment de la voie choisie et du brevet obtenu (belge ou européen), les dossiers d'infraction sont traités devant les tribunaux nationaux.

Le souhait de dépasser le stade du panier de brevets nationaux et de parvenir à un brevet européen soumis à un régime unifié se manifeste depuis longtemps au niveau européen. Un accord en ce sens a été trouvé en 2012 à l'échelon européen, qui comprend deux règlements (1257/2012 et 1260/2012) et un traité international⁹⁴. Ce nouveau système permettra d'obtenir un brevet « unitaire » qui, dès sa délivrance par l'OEB, sera immédiatement valable dans tous les États membres de l'UE participants (l'Espagne, la Croatie et la Pologne restent actuellement en retrait). Ce système sera parallèle aux systèmes de brevets nationaux et européens existants. Dans certains cas, les titulaires de brevets européens auront la possibilité de transformer leur brevet en brevet « unitaire ». Le nouveau système implique par ailleurs la création d'une juridiction unifiée du brevet, qui pourra également être saisie des dossiers d'infraction. Ce système ne pourra entrer en vigueur que lorsqu'un nombre suffisant d'États membres auront ratifié le traité. À ce jour, on attend toujours la ratification par l'Allemagne (où un recours a été introduit auprès de la Cour constitutionnelle) et du Royaume-Uni⁹⁵.

4. Législation belge en matière de licences obligatoires

En Belgique, le législateur a introduit en 2005 la possibilité de délivrer une licence obligatoire dans l'intérêt de la santé publique à la suite de l'affaire Myriad. La société Myriad Genetics avait reçu différents brevets sur le gène du cancer du sein, appelé BRCA. Myriad a octroyé des brevets à un nombre limité de laboratoires commerciaux, ce qui a eu comme conséquence que les centres génétiques européens ne pouvaient plus effectuer d'essais sur le gène en question. Les essais n'étaient plus possibles qu'aux États-Unis, à un coût prohibitif (3 000 dollars)⁹⁶.

Le texte de loi s'abstient de décrire avec précision la « santé publique » : un choix délibéré du législateur car la notion d'« intérêt de la santé publique » peut évoluer au fil du temps. Des exemples sont par contre donnés dans les travaux parlementaires préparatoires⁹⁷. La santé publique peut être en danger au sens de la loi quand un médicament est insuffisamment mis à disposition, quand sa mise à disposition est de qualité insuffisante ou moyennant des prix anormalement élevés.

Une licence obligatoire est possible pour toutes les utilisations dans le secteur médical : pour les médicaments, mais aussi les méthodes diagnostiques, les dispositifs médicaux, etc.

La procédure concrète est la suivante⁹⁸ :

- L'initiative de la demande d'une licence obligatoire appartient à quiconque « dispose des moyens ou de l'intention loyale d'obtenir les moyens qui sont nécessaires pour la fabrication et/ou l'application sérieuse et continue en Belgique de l'invention brevetée ». Il s'agira presque toujours d'une entreprise pharmaceutique.
- L'entreprise adresse sa demande au ministre de l'Économie, qui la transmet au Comité consultatif de bioéthique. Ce comité doit statuer sur le bien-fondé de la demande. L'avis n'est pas contraignant.
- Le ministre informe également le titulaire du brevet en question de la demande et l'invite à faire connaître son point de vue concernant l'octroi possible d'une licence obligatoire ainsi que ses observations relatives à une rémunération raisonnable au cas où une licence obligatoire serait accordée par le Comité consultatif de bioéthique, avec copie au ministre.
- Le ministre soumet enfin au Conseil des ministres une proposition sur les aspects suivants:
 - le bien-fondé de la demande ;
 - une proposition de rémunération pour le titulaire du brevet.
- Le Conseil des ministres prend la décision finale concernant l'octroi éventuel de la licence obligatoire. Sont déterminés les aspects suivants : la durée, le champ d'application et les autres conditions de l'exploitation de cette licence ainsi que les accords sur la rémunération du titulaire du brevet.
- En cas de crise de santé publique, le gouvernement peut prendre des mesures en vue d'accélérer la procédure.

En Belgique, l'initiative de la demande d'une licence obligatoire appartient à une société pharmaceutique. On est en droit de se demander si cette méthode est optimale pour garantir la santé publique. Il y aurait lieu de réfléchir à d'autres manières d'organiser cette initiative. Le système français, où l'initiative appartient au ministre de la Santé publique, est une piste à suivre⁹⁹. Une autre possibilité pourrait être de donner ce droit d'initiative au citoyen par le biais d'un groupe de consommateurs ou de patients intéressés. La délivrance d'une licence obligatoire incomberait alors au juge. Il existe d'ailleurs déjà dans le droit de la consommation une action en réparation collective en cas de préjudice¹⁰⁰ ; cette possibilité procédurale pourrait éventuellement servir de source d'inspiration.

5. Législation relative aux licences obligatoires au niveau de l'Union européenne

5.1 Licences obligatoires

Pour le brevet européen actuel, qui regroupe un ensemble de brevets nationaux, les différents États membres peuvent en principe octroyer une licence obligatoire, limitée à leur territoire national et soumise à la réglementation nationale en vigueur.

Pour le brevet unitaire européen (à venir), le législateur de l'Union européenne n'a pas créé de possibilité concernant l'octroi d'une licence obligatoire européenne d'application transfrontalière. Selon le considérant 10 du règlement précité (1257/2012), l'utilisation éventuelle d'une licence obligatoire pour un brevet européen relève des compétences des États membres. On craint que cette précision ne rende impossible l'octroi de licences obligatoires pour des brevets au niveau européen. En effet, étant donné que le droit de l'UE prévaut sur le droit national, des tribunaux nationaux ne peuvent révoquer un brevet européen à moins que le législateur n'ait prévu cette possibilité. Les considérants du règlement affirment bien que les licences obligatoires sont régies par le droit des États membres, mais cela ne suffirait pas à constituer une autorisation¹⁰¹.

Afin de garantir la possibilité de créer des licences obligatoires pour des brevets au niveau européen, il serait préférable que le règlement européen rende possible la licence obligatoire à ce même niveau. Si le maintien rigoureux d'un brevet devait menacer la santé publique dans différents pays participants, il serait également plus efficace d'appliquer la licence obligatoire au niveau européen plutôt que de l'imposer séparément dans chaque pays. Enfin, comme indiqué plus haut pour ce qui est du niveau belge, un groupe de citoyens intéressés devrait être en mesure d'invoquer cette licence obligatoire européenne.

5.2 Exclusivité des données

Les autorités nationales peuvent octroyer des licences obligatoires, mais cela peut entrer en conflit avec la législation européenne sur l'exclusivité des données. Dans l'Union européenne, une société qui commercialise un médicament peut jouir d'une exclusivité sur les données pendant une période de huit ans à compter de la première autorisation de mise sur le marché en Europe. Pendant cette période, aucun producteur de médicaments génériques ne peut utiliser les données relatives aux recherches cliniques et précliniques dans le cadre d'une procédure de mise sur le marché. Il n'existe actuellement aucune exception à cette règle, ce qui peut poser des problèmes pour l'application du système des licences obligatoires. Si un État membre octroie une licence obligatoire, il reste impossible à un producteur de médicaments génériques de commercialiser un tel médicament générique : il ne peut pas entamer de procédure de mise sur le marché parce qu'il ne dispose pas des données adéquates. C'est pour cette raison qu'il y a lieu de prévoir, dans la législation sur l'exclusivité des données, des exceptions pour les cas où des États membres octroient une licence obligatoire¹⁰².

6. Recommandations politiques

- Lorsque la santé publique est en danger, parce qu'un médicament est tellement cher que les pouvoirs publics ne peuvent plus le payer par exemple ; les autorités doivent recourir aux licences obligatoires. Idéalement, cette option est appliquée au niveau de l'Union européenne ou dans le cadre d'une association d'États membres.
- Nous proposons quelques adaptations des législations en vigueur pour optimiser le fonctionnement de cet instrument :

- Plusieurs parties concernées doivent pouvoir prendre l'initiative d'une licence obligatoire, y compris le ministre de la Santé publique, et pas uniquement les producteurs de médicaments. Les groupements de citoyens ou de patients concernés doivent également être en mesure d'obtenir une licence obligatoire par la voie judiciaire. Il reste encore à examiner la meilleure façon d'organiser ces adaptations.
- La législation européenne sur l'exclusivité des données doit intégrer une exception qui rende possible l'octroi de licences obligatoires.
- S'il est possible d'octroyer des brevets européens, il doit également être possible de délivrer des licences obligatoires européennes. Par conséquent, dans la réglementation sur les brevets européens, il y a lieu d'intégrer une disposition qui autorise le législateur de l'Union européenne à recourir aux licences obligatoires. Le législateur serait alors en mesure d'invoquer ce droit lorsque se pose un problème de santé publique, comme la non-disponibilité ou la disponibilité limitée d'un médicament en raison de son prix trop élevé. Au niveau européen également, il y a lieu de prévoir une procédure qui permette à des citoyens ou des patients intéressés d'obtenir d'un tribunal l'imposition d'une licence obligatoire.

RECOMMANDATION 5

Le remboursement des médicaments par conventions doit être limité à des situations exceptionnelles

1. Conventions secrètes

En 2010, une procédure d'exception a été introduite pour le remboursement de médicaments pour lesquels il subsiste encore des incertitudes quant à leur efficacité, le budget ou leur rapport coût-efficacité. Par exemple, un médicament peut faire régresser le volume d'une tumeur pendant un certain temps mais n'avoir aucun effet ou un effet limité sur le véritable enjeu, à savoir la survie du patient ou sa qualité de vie.

En Belgique, cette procédure de remboursement est aussi connue sous le nom de « conventions article 81 ».¹⁰³ Dans le jargon international, on parle de *managed entry agreements*. Par ces conventions, les autorités veulent donner aux patients un accès rapide aux nouveaux médicaments, malgré les incertitudes qui les entourent. Concrètement, un remboursement provisoire est prévu, en principe pendant une période maximale de trois ans. Toutefois, comme la convention est reconductible, sa durée est illimitée dans la pratique. Pendant cette période, la firme devrait rassembler les données manquantes pour déterminer si le médicament mérite d'être repris définitivement dans la liste des médicaments remboursables.

Des négociations sont menées en vue de la conclusion de ces conventions au sein d'un groupe de travail composé principalement de représentants des mutualités, de pharma.be et de la firme concernée, ainsi que des ministres de l'économie, du budget et des affaires sociales. La décision finale revient uniquement à la firme et au ministre des affaires sociales.

Lors de ces négociations, des remises confidentielles peuvent être accordées sur le prix demandé par la firme, ou d'autres accords financiers peuvent être conclus en fonction, par exemple, du volume utilisé (*accord financier*), des études cliniques supplémentaires peuvent être demandées pour lever les incertitudes existantes (*accord lié à la collecte de données probantes*), ou le remboursement peut être conditionné à la réalisation de certains résultats sanitaires en vie réelle chez un patient ou un groupe de patients (*accord lié aux résultats du traitement*).

2. Accès aux nouveaux médicaments à court terme, mais report des décisions difficiles aux calendes grecques

Dans un récent rapport, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a émis plusieurs réflexions fondamentales sur ce type de conventions et leur application dans notre pays.¹⁰⁴

Il ressort entre autres de son analyse que l'autorité belge a surtout recours à cette procédure pour trouver une « solution » temporaire à des situations problématiques plutôt que pour rembourser des médicaments pour lesquels il subsiste des incertitudes. C'est le cas, en premier lieu, des médicaments qui sont trop chers pour leur valeur ajoutée et qui ne peuvent dès lors être considérés comme effi-

caces au regard de leur coût ; cet élément se retrouve dans plus de 70 % des conventions. Par ailleurs, ces conventions sont aussi régulièrement utilisées pour des médicaments dont la Commission de remboursement des médicaments (CRM) ne reconnaît même pas qu'ils apportent une valeur ajoutée par rapport aux produits existants sur le marché (30 % des conventions). Ce type de procédure a toutefois été mise en place pour faire face aux incertitudes, mais elle ne saurait résoudre des problèmes. En outre, lorsque cette procédure est quand même utilisée pour faire face aux incertitudes, il s'avère que les incertitudes qui existaient lors de la demande de remboursement ne sont pas du tout levées à l'expiration de la convention. L'analyse des conventions arrivées à échéance révèle que les firmes ont fourni, dans le nouveau dossier de remboursement introduit trois à quatre ans plus tard, des données quasiment identiques à celles de la demande initiale. A supposer que certaines études cliniques aient été réalisées et que leurs résultats aient été gardés confidentiels, cela serait contraire à la Déclaration d'Helsinki qui impose la publication des résultats de tels essais.¹⁰⁵

Dans toutes les situations précitées, la conclusion de conventions équivaut tout simplement à remettre les problèmes à plus tard. Un médicament trop cher au moment de la demande l'est encore quelques années plus tard, à l'expiration de la convention. Et lorsque la firme ne réalise pas les études cliniques nécessaires pour lever les incertitudes subsistantes, on ne peut toujours pas prendre de décision sur la base de faits étayés, trois ans plus tard. Dans l'intervalle, la collectivité a dépensé énormément d'argent, peut être pour des médicaments sans la moindre valeur ajoutée par rapport à d'autres médicaments beaucoup moins coûteux. La suppression d'un médicament de la liste de médicaments remboursables est probablement encore plus difficile à l'expiration de la convention en raison de la pression de l'opinion publique, qui connaît mal le système.

3. D'une procédure d'exception à un circuit de remboursement parallèle

La procédure des conventions article 81 est supposée n'être appliquée que de manière exceptionnelle. Or, au fil des ans, elle a été utilisée de plus en plus souvent et s'est transformée en système de remboursement parallèle opaque.

Pendant la période allant d'avril 2010 à fin décembre 2016, 118 conventions ont été conclues au total. Le nombre de médicaments sous contrat augmente systématiquement.¹⁰⁶ Parallèlement, la part de ces médicaments dans les dépenses augmente aussi, bien évidemment. Près du quart du budget total des médicaments est maintenant destiné à des produits sous contrat, bon pour environ 1 milliard d'euros.¹⁰⁷ Ceci est plus que le triple de la somme de 300 millions d'euros dépensée en 2012.¹⁰⁸

Une modification récente de la législation fait craindre qu'il sera encore davantage possible à l'avenir d'é luder une prise de décision démocratique et transparente. Jusqu'à présent, une procédure de négociation était possible sur la proposition de la CRM, ou lorsque la CRM n'était pas en mesure de formuler une proposition définitive à la majorité des deux tiers de ses membres. A présent, le ministre peut même proposer une négociation du contrat lorsque la CRM conseille de ne pas rembourser un médicament.¹⁰⁹ Il y aurait donc lieu de supprimer l'article de loi qui a introduit cette possibilité.

4. Conséquences néfastes à long terme

Par ailleurs, l'application de cette procédure est lourde de conséquences néfastes à long terme. Ainsi, le recours généralisé, sur le plan international, à la négociation de remises confidentielles perpétue le problème des prix publics exorbitants. Les prix officiels sont d'emblée fixés à un niveau très élevé – ils intègrent sans doute déjà les remises devant être accordées –, mais ces prix demandés ne sont pas justifiés de manière transparente. Le caractère secret du prix négocié empêche les différents

États membres de comparer les prix en vigueur chez leurs voisins (*external reference pricing*, ou fixation des prix par référence aux prix observés ailleurs). Cette méthode est traditionnellement appliquée par les pays européens pour avoir un point de repère lors de la fixation du prix de nouveaux médicaments.

Si les autorités ont trop souvent recours à des conventions liées à la collecte de données probantes, les firmes pourraient être incitées à réduire leurs activités de recherche sur leurs produits avant d'introduire un dossier de remboursement. Dès qu'un médicament devient remboursable, les autorités se trouvent en effet dans une position de faiblesse pour faire baisser les prix ou supprimer le remboursement. En outre, de telles conventions sont particulièrement compliquées à rédiger et à évaluer. De manière générale, la négociation et le suivi de conventions imposent une charge de travail élevée aux autorités, mais aussi aux prestataires de soins lorsque des données doivent être enregistrées.

5. Manque de contrôle démocratique

En démocratie, le citoyen doit pouvoir contrôler s'il est fait un bon usage des deniers publics. Étant donné le caractère confidentiel des conventions, ce contrôle est impossible, non seulement pour chaque médicament, mais aussi globalement. Il faut dire que le secret des conventions a été coulé dans une loi en 2016 à la demande de pharma.be. De ce fait, le KCE n'a pas eu accès aux remises accordées et aux autres accords financiers, par exemple, et toute évaluation de fond est devenue impossible.

6. Recommandations politiques

- Le système des conventions pour négocier des remises de prix secrètes doit être aboli. Cela doit se faire au niveau européen car un petit pays comme la Belgique n'y arrivera pas tout seul.
- Les conventions ne peuvent être appliquées que dans des situations exceptionnelles. Elles ne se justifient que dans un nombre restreint de circonstances et elles doivent dès lors être limitées à celles-ci.
 - Les conventions qui visent à collecter des données probantes supplémentaires ou qui conditionnent le remboursement du médicament à ses résultats dans la réalité peuvent être utiles dans des situations de besoin médical non rencontré ou de besoin sociétal important ou lorsque rien n'incite les firmes à réaliser des recherches. Les données provisoires sur la valeur du médicament doivent toutefois être prometteuses et laisser entrevoir une valeur ajoutée potentielle par rapport aux traitements existants.
 - Lorsqu'il existe des incertitudes sur l'impact budgétaire, une convention peut être conclue avec la firme pour convenir, par exemple, du remboursement d'un pourcentage du chiffre d'affaires en fonction des volumes de ventes.

Les accords contenus dans ces conventions appartiennent au domaine public. Une négociation sera donc aussi nécessaire sur ce point parce qu'il est difficile pour notre pays d'agir seul. En outre, une coopération dans le cadre européen est également essentielle pour mettre en place les études cliniques requises et lever ainsi les incertitudes existantes.

- Tant que ces conventions secrètes existeront, un organisme public indépendant doit pouvoir les consulter pour effectuer une évaluation de fond de ce système de remboursement.

RECOMMANDATION 6

Nécessité de faire la transparence sur le coût de la recherche et du développement des médicaments

1. Le coût de la recherche et développement : un élément crucial

Le coût de la recherche et du développement (R&D) est un élément essentiel du débat sur les prix des médicaments. En effet, l'industrie pharmaceutique motive ses prix élevés en invoquant l'argument des investissements¹¹⁰.

Les fabricants de médicaments soutiennent qu'ils doivent demander des prix élevés pour être rentables, car la R&D de nouveaux médicaments coûte énormément d'argent. Ce sont surtout les études cliniques au dernier stade du développement qui font augmenter le budget¹¹¹.

Les prix demandés doivent non seulement couvrir les frais de développement du médicament en question, mais aussi compenser le coût des molécules dont le développement n'aboutit pas. D'après une étude récente, menée sur la période 2000-2015, seuls 13,8 % des médicaments testés sur des personnes au cours des premières recherches finissent par être commercialisés¹¹².

D'après les firmes, les prix élevés sont aussi nécessaires pour réinvestir les gains dans de nouvelles activités de R&D et stimuler ainsi l'innovation.

2. Les faits : absence de transparence et données contradictoires

Les firmes ne publient pas ces informations séparément pour chaque médicament. Il est ainsi difficile de déterminer un prix équitable, c'est-à-dire un prix qui offre une marge bénéficiaire raisonnable aux entreprises tout en restant abordable pour les autorités publiques et les patients¹¹³. Lorsque les autorités publiques ont une idée claire des investissements réalisés dans la recherche, elles peuvent calculer elles-mêmes le prix permettant à une firme de rentrer dans leurs frais. Cela devrait dissuader les firmes de demander des prix excessifs, car ceci pourrait être considéré comme un abus de position dominante¹¹⁴.

Si les sociétés cotées en Bourse publient effectivement, dans leurs rapports annuels, des chiffres sur les investissements généraux réalisés dans la R&D, ces données ne sont toutefois pas suffisamment fiables. Les firmes incluent aussi dans cette rubrique les investissements dans les études cliniques qu'elles réalisent pour inciter les médecins à prescrire leur médicament, le soutien qu'elles apportent à des publications scientifiques et à leurs suppléments, les conférences et les formations qu'elles organisent pour informer les médecins sur leurs recherches, les mises à jour des logiciels qu'elles utilisent, etc.¹¹⁵

Les évaluations du coût précis du développement d'un médicament divergent fortement. Ainsi, une analyse d'un institut sponsorisé par l'industrie pharmaceutique avance un montant moyen de 2,56

milliards de dollars comme le coût qu'une firme doit assumer pour mettre un médicament sur le marché¹⁶. Il ne s'agit pas seulement des fonds nécessaires pour développer un médicament déterminé. Les investissements dans les molécules en développement qui n'ont finalement pas été commercialisées sont également compris, tout comme le coût de renoncement, c'est-à-dire ce que la firme aurait gagné si elle avait placé cet argent au lieu de s'en servir pour développer un médicament.

Des sources indépendantes arrivent à un coût beaucoup plus bas. D'après une étude récente, le coût d'un médicament pour traiter le cancer est trois fois moindre, soit 757,4 millions de dollars, y compris les échecs et le coût de renoncement. En excluant ce dernier, les auteurs estiment le montant à 648 millions de dollars¹⁷.

Ces estimations ne tiennent pas compte des réductions d'impôts considérables que les entreprises pharmaceutiques reçoivent pour la R&D¹⁸, et aucune compensation n'est prévue pour les nombreuses recherches des universités et d'autres établissements scientifiques, qui sont financées par les deniers publics et dont l'industrie pharmaceutique se sert.

En ce qui concerne les réinvestissements des bénéfices dans la R&D, une analyse montre que les firmes versent la quasi-intégralité de leurs bénéfices à leurs actionnaires, soit par distribution d'un dividende – la partie des bénéfices que les firmes versent à leurs actionnaires –, soit par rachat d'actions propres. En rachetant ses propres actions, une société fait monter son cours en Bourse¹⁹.

3. Demande de plus de transparence par plusieurs instances

Plusieurs instances plaident pour une plus grande transparence autour du coût de la recherche et du développement des médicaments.

Ainsi, le Parlement européen a demandé plus de transparence dans la résolution qu'il a adoptée, début 2017, pour améliorer l'accès aux médicaments²⁰. Au niveau mondial aussi, cette question revêt une très grande importance. Elle est à la base de l'une des recommandations du Groupe de haut niveau sur l'accès aux médicaments que le secrétaire général des Nations Unies²¹ a créé fin 2015. Elle a aussi été évoquée dans un rapport récent de l'Organisation mondiale de la Santé sur la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle²².

En Belgique, Maggie De Block, ministre de la santé publique, a annoncé la création d'un groupe de travail sur « le coût transparent des médicaments » dans le pacte d'avenir qu'elle a conclu à la mi-2015 avec l'industrie pharmaceutique²³. Nous ne disposons d'aucune information sur l'avancement de ce groupe de travail.

4. Recommandations politiques

- Les autorités publiques doivent obliger les firmes pharmaceutiques à faire la transparence sur le coût de la recherche et du développement des médicaments. Les entreprises doivent aussi indiquer clairement la partie financée par des ressources publiques, y compris les avantages fiscaux, les subsides et les bourses. Ces données peuvent éventuellement être traitées par les autorités publiques comme des informations commerciales confidentielles.
- Cette information, combinée à d'autres paramètres tels que la valeur ajoutée d'un médicament sur le plan thérapeutique, doit permettre de déterminer un prix équitable.
- Les autorités publiques doivent à cet effet élaborer ensemble une méthodologie et un système d'audits dans un cadre européen.

RECOMMANDATION 7

Les firmes doivent être tenues de réaliser des études comparatives avec le(s) meilleur(s) traitement(s) existant(s) pour faire enregistrer un nouveau médicament

1. Informations comparatives insuffisantes

Les patients ont besoin de nouveaux médicaments qui représentent une amélioration thérapeutique par rapport aux traitements existants. Concrètement, il s'agit de médicaments supérieurs au meilleur traitement disponible pour des paramètres importants pour les patients, comme l'allongement de la vie, la réduction des complications ou l'amélioration de la qualité de vie¹²⁴.

Or, aujourd'hui, pour toute une série de nouveaux médicaments, nous ne savons pas s'ils sont meilleurs ou non que les traitements actuels, surtout au moment où ils sont introduits sur le marché. D'après certaines analyses, il n'existe des études cliniques comparatives que pour 50 à 70 % des nouveaux médicaments au moment de leur enregistrement¹²⁵. Pour la sclérose en plaques, par exemple, les firmes ont comparé leur nouveau médicament uniquement avec un placebo dans plus de deux tiers des études, alors qu'il existait pourtant un traitement standard¹²⁶.

Ce manque de données a des conséquences importantes tant sur la qualité de nos soins que sur leur accessibilité¹²⁷.

Des patients prennent des médicaments dont nous ne savons pas vraiment s'ils sont meilleurs ou non que les traitements existants.

Par ailleurs, lorsque la valeur d'un médicament n'est pas évidente, comment l'assurance-maladie pourrait-elle prendre des décisions correctes quant aux remboursements et aux prix.

Les firmes prétendent que leur nouveau produit est meilleur, elles en font la promotion de cette manière auprès des médecins et, souvent, elles tentent aussi d'obtenir un prix plus élevé que les autres médicaments existants.

2. Exigences insuffisantes des autorités compétentes

Des études comparatives sont nécessaires pour se faire une idée de la valeur ajoutée d'un nouveau médicament. Celles-ci comparent le nouveau médicament testé au meilleur traitement disponible pour une affection donnée.

Toutefois, pour les firmes pharmaceutiques, de tels essais cliniques sont périlleux, car ils pourraient faire apparaître que leur médicament n'est pas meilleur ou même qu'il est moins bon que des médicaments existants bon marché. Cela peut compromettre l'enregistrement de ce médicament ou son remboursement, ou encore le chiffre d'affaires réalisé grâce à celui-ci. De plus, de telles études sont plus onéreuses parce qu'elles nécessitent la participation d'un plus grand nombre de patients et qu'elles durent plus longtemps¹²⁸.

En règle générale, l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui a pour mission d'imposer des exigences méthodologiques solides aux firmes, ne conditionne pas l'enregistrement d'un nouveau médicament à la réalisation d'une étude comparative. Bien que l'EMA reconnaisse l'importance des études comparatives, elle ne les rend obligatoires que lorsque l'utilisation d'un placebo n'est éthiquement pas défendable. Sinon, elle applique une approche au cas par cas¹²⁹.

Cette approche est contraire à la Déclaration d'Helsinki, qui énonce les principes fondamentaux devant être respectés lors des essais cliniques. Elle prévoit qu'un nouveau traitement doit être comparé aux meilleures interventions existantes. L'utilisation d'un placebo n'est acceptable que dans certaines situations, notamment en l'absence d'un traitement scientifiquement prouvé¹³⁰.

3. Recommandation politique

La mise sur le marché de nouveaux médicaments ne peut être autorisée que s'il existe des données objectives permettant d'évaluer leur valeur ajoutée thérapeutique par rapport aux médicaments existants¹³¹. Les autorités peuvent ainsi prendre de meilleures décisions sur le remboursement et le prix qu'elles sont prêtes à payer, et les médecins mieux apprécier la valeur réelle du nouveau médicament. Concrètement, cela implique que les agences des médicaments doivent obliger les firmes pharmaceutiques à comparer leurs nouveaux médicaments au(x) meilleur(s) traitement(s) existant(s) quant aux aspects présentant un intérêt pour les patients. L'Agence européenne des médicaments (EMA) et le Conseil international d'harmonisation (ICH)¹³² doivent adapter leurs directives à cet effet.

RECOMMANDATION 8

Plus de compétition

8.1. Les autorités de concurrence doivent lutter plus activement contre les pratiques anticoncurrentielles dans le secteur des médicaments

1. Nécessité d'une saine concurrence

La concurrence dans le secteur pharmaceutique contribue à l'innovation et au prix abordable des médicaments. C'est pourquoi les législateurs ont adopté des règles pour faire jouer efficacement la concurrence. Ainsi, le droit de la concurrence interdit certains comportements qui font obstacle à la concurrence loyale, comme la constitution d'ententes ou l'abus d'une position dominante sur le marché.

Ces règles sont inscrites aussi bien dans notre législation nationale que dans le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. Il incombe aux autorités de concurrence nationales et à la direction générale de la concurrence de la Commission européenne de les faire respecter.

En 2009, la Commission européenne a publié un rapport d'enquête sur la concurrence dans le secteur pharmaceutique¹³³. Celle-ci portait principalement sur l'accès au marché des médicaments génériques après l'expiration du brevet du médicament d'origine. D'après cette analyse, les consommateurs doivent attendre encore sept mois en moyenne avant qu'un produit générique meilleur marché ne soit disponible. L'une des raisons avancées est que les fabricants ont recours à toutes sortes de stratagèmes pour allonger la durée de vie commerciale de leurs médicaments et empêchent que des médicaments génériques soient mis sur le marché. Une série de mesures ont été prises pour lutter contre cette situation et la surveiller¹³⁴.

2. Prix excessifs et droit de la concurrence

Une commercialisation rapide des produits génériques et biosimilaires est évidemment très importante ; il est nécessaire de prendre des mesures pour la favoriser. Toutefois, le droit de la concurrence a également un rôle important à jouer dans la suppression des pratiques anticoncurrentielles qui peuvent faire monter les prix. Les sociétés ne cessent de demander des prix plus élevés pour leurs nouveaux médicaments et, ce faisant, elles mettent en péril la viabilité de la Sécurité sociale. Parfois, elles appliquent aussi des hausses de prix excessives à leurs médicaments plus anciens.

La législation européenne indique clairement que l'abus d'une position dominante peut consister à imposer des prix non équitables¹³⁵. Dans le secteur des médicaments, l'application de cette disposition est cependant délicate, essentiellement parce que personne ne veut courir le risque d'entraver la découverte et le développement de nouveaux médicaments. Les autorités craignent de freiner l'innovation en sévissant contre les prix exorbitants.

Cette crainte n'est toutefois pas un motif légitime pour tolérer un abus de pouvoir sur le marché. Si la différence entre les coûts qu'une firme a encourus pour développer, produire et distribuer un médicament, d'une part, et le prix qu'elle demande pour son produit, d'autre part, est trop élevée, et que ce prix est déraisonnable, on se trouve face à un prix excessif et une autorité de concurrence doit intervenir. Pour calculer cette différence, il convient de tenir compte de certains aspects propres au marché des médicaments, comme le risque élevé d'échec lors du développement de nouveaux médicaments parce que de nombreuses molécules candidates tombent pendant le processus de développement¹³⁶. À cet égard, le grand problème est le manque de transparence autour des coûts de la recherche et du développement de médicaments. Il est important d'intervenir parce que les prix excessifs exercent une forte pression sur les budgets des soins de santé et nuisent à une utilisation efficiente des deniers publics. Des prix trop élevés peuvent même avoir une influence négative sur l'innovation. Ainsi, les fabricants parviennent depuis plusieurs années à obtenir des prix très élevés pour des médicaments contre le cancer, alors que la valeur ajoutée que bon nombre d'entre eux offrent est (très) limitée. La collectivité envoie en fin de compte le mauvais signal aux firmes. Les sociétés investiront principalement dans ce genre de médicaments, qui leur rapportent beaucoup à elles, mais pas à la collectivité ou aux patients sous la forme d'une amélioration de leur espérance de vie ou de leur qualité de vie^{137 et 138}.

3. Intérêt croissant pour les prix des médicaments

Le secteur des médicaments fait l'objet d'un intérêt croissant de la part de la Commission européenne et de quelques Etats membres. Cette évolution est positive mais elle demande d'autres engagements concrets. Elle devrait aussi s'étendre à notre pays.

Ainsi, la **Commission européenne** a ouvert en 2017, à la demande du BEUC, le Bureau européen des unions de consommateurs, une enquête sur les augmentations de prix excessives appliquées par la firme Aspen¹³⁹. En **Italie**, l'autorité de concurrence a infligé une amende de 5 millions d'euros à la société à la suite d'une plainte de l'organisation de défense des consommateurs Altroconsumo. Aspen avait procédé à des augmentations de prix excessives – jusqu'à 1 500 % – pour cinq médicaments (entre autres, l'Alkeran et le Leukeran), qui sont des valeurs sûres dans le traitement de certains cancers du sang. L'autorité avait accepté ces augmentations de prix parce qu'Aspen menaçait de ne plus commercialiser les médicaments concernés en Italie. La société a mené la même politique tarifaire en Belgique et dans de nombreux pays européens. Chez nous, l'augmentation de prix variait de 500 à 1 600 %, selon le médicament. En 2016, Test Achats a écrit à l'Autorité belge de la Concurrence belge et au ministre Peeters pour demander – malheureusement en vain – l'ouverture d'une enquête¹⁴⁰.

Au niveau national, l'autorité de concurrence italienne mène depuis un certain temps déjà une politique de répression des pratiques anticoncurrentielles. Elle a ainsi infligé une amende de plus de 182 millions d'euros à Roche et à Novartis en 2014. Ces deux firmes avaient conclu des ententes illicites pour empêcher l'utilisation d'un médicament meilleur marché (Avastin) contre une affection oculaire grave au profit d'un autre, beaucoup plus cher (Lucentis). En Belgique, Test Achats a également introduit une plainte en 2014, mais aucune décision n'a encore été prise dans notre pays¹⁴¹.

En **France**, l'autorité de concurrence a pris elle-même, fin 2017, l'initiative de démarrer une analyse du secteur pharmaceutique¹⁴². L'un des aspects qu'elle a l'intention d'examiner est la fixation du prix des nouveaux médicaments et le rôle que le droit de la concurrence peut jouer à cet égard.

Aux **Pays-Bas** aussi, l'autorité compétente s'intéresse de plus en plus au secteur des médicaments. Les prix des médicaments sont l'une de ses quatre priorités d'action pour 2018-2019¹⁴³. Tout récemment, l'autorité a ouvert une enquête sectorielle sur les anti-TNF alpha, un type de médicament principalement utilisé contre le rhumatisme. Aux Pays-Bas comme dans le reste du monde, les anti-TNF alpha sont parmi les médicaments les plus coûteux pour les hôpitaux et les patients¹⁴⁴.

4. Recommandations politiques

- L'Autorité belge de la Concurrence doit enquêter sur le secteur pharmaceutique et examiner si la concurrence peut jouer son rôle de façon optimale et s'il existe des pratiques anticoncurrentielles.
- L'Autorité belge de la Concurrence et la Commission européenne doivent réprimer énergiquement les pratiques qui entravent la concurrence dans le secteur pharmaceutique.

8.2. Encourager l'accès au marché et la prescription des médicaments biosimilaires

1. Biosimilaires : une possibilité pour l'assurance-maladie de faire des économies

L'assurance-maladie peut encore réaliser d'importantes économies en favorisant l'utilisation des variantes les moins chères de certains médicaments, de manière à libérer des moyens pour des médicaments novateurs. Les médicaments biologiques en sont un bel exemple. Préparés à partir d'organismes vivants, ils sont plus complexes que les médicaments chimiques classiques. Ils sont utilisés pour des maladies graves et chroniques comme les insuffisances rénales, le cancer, la sclérose en plaques ou l'arthrite rhumatoïde. Dix ans au plus tôt¹⁴⁵ après la commercialisation d'un médicament biologique d'origine, des médicaments biosimilaires apparaissent souvent sur le marché. Ces « biosimilaires » contiennent un principe actif très semblable à celui du médicament de marque d'origine, et leur similarité englobe à la fois l'efficacité, les applications et la sécurité. Ils sont moins chers que le produit d'origine, ce qui signifie que leur utilisation pourrait contribuer à la maîtrise des dépenses de l'assurance-maladie.

2. Les biosimilaires ont du mal à décoller en Belgique de sorte que la concurrence par les prix se fait attendre

Les biosimilaires ont beaucoup de difficultés à décoller en Belgique, en comparaison avec d'autres pays européens. Ainsi, l'assurance-maladie ne peut réaliser des économies à court terme, mais l'effet à long terme menace d'être encore bien plus important. Notre marché ayant une taille réduite, les producteurs de biosimilaires menacent de se détourner de la Belgique. La concurrence par les prix entre le produit d'origine et divers biosimilaires ne peut donc pas jouer, pas plus que les baisses de prix qu'elle pourrait générer¹⁴⁶.

Un rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) de 2013 a analysé les raisons pour lesquelles l'utilisation des biosimilaires reste à la traîne en Belgique. Tout d'abord, il s'est avéré que les médecins et les pharmaciens restaient dubitatifs quant à la sécurité et l'efficacité de ces produits.

Cette suspicion se traduit surtout par la réticence des médecins à proposer à leurs patients de passer d'un médicament de marque à un biosimilaire. Ils sont davantage disposés à commencer un traitement avec un biosimilaire chez de nouveaux patients. Actuellement, les médecins restent réticents à suggérer plusieurs changements à leurs patients (par exemple, passer d'un produit de marque à un biosimilaire, puis à un autre biosimilaire).

Par ailleurs, il faut compter aussi avec les négociations entre les pharmacies d'hôpitaux et les vendeurs de médicaments biologiques. Dans le cadre de ces négociations, les fournisseurs de la marque d'origine offrent des réductions jusqu'à 75 %. Même les biosimilaires meilleurs marchés ne sont pas en mesure de faire concurrence à de telles conditions (à l'époque du rapport du KCE, un biosimilaire revenait entre 20 et 34 % moins cher que le produit d'origine). Le remboursement de l'assurance-maladie à l'hôpital ne tient pas compte de cette réduction, si bien que l'hôpital réalise un bénéfice s'il utilise les produits d'origine.

En outre, il semble que les firmes proposant le produit d'origine soutiennent également la recherche clinique et la formation continue des médecins et des pharmaciens. Ce système de réductions et de sponsoring maintient les biosimilaires à l'écart du marché. De plus, le système des réductions ne stimule pas la médecine factuelle. Il arrive que les réductions dépendent du volume utilisé. Les fournisseurs de soins de santé sont donc incités à prescrire souvent un traitement, mais pas à en faire une utilisation scientifiquement correcte. Les recettes réalisées grâce à ces réductions sont indispensables à leur financement selon les hôpitaux. Pour en finir avec les réductions et le sponsoring, il faudrait donc aussi modifier le financement des hôpitaux.

3. Mesures favorisant l'utilisation des biosimilaires

Le gouvernement actuel a déjà pris plusieurs mesures pour favoriser les biosimilaires. En voici trois exemples : la convention pour relancer les médicaments biosimilaires en Belgique, la mesure « bio-cliff » et la limitation du remboursement à un pourcentage déterminé du prix d'origine.

3.1 Une convention qui rappelle la législation sur les marchés publics

En 2016, la ministre De Block a conclu une « *convention pour relancer les médicaments biosimilaires en Belgique* ». Signée par la ministre, les associations scientifiques de médecins, les associations d'hôpitaux et de pharmaciens mais aussi par pharma.be (l'organisation faitière de l'industrie pharmaceutique innovante) et Febelgen (l'organisation faitière des entreprises génériques)(maintenant Medaxes), cette convention a pour objectif de stimuler le recours aux biosimilaires. Les signataires s'engagent à informer correctement leurs membres sur l'importance de l'utilisation des biosimilaires. Les médecins doivent envisager le recours à un biosimilaire au moins avec ceux de leurs patients qui n'ont encore jamais reçu une médication biologique. La convention souligne que la législation sur les marchés publics doit être intégralement appliquée par les hôpitaux. Dès qu'un biosimilaire est commercialisé, les hôpitaux sont tenus de laisser jouer la concurrence.

Dans le cadre de cette convention, les hôpitaux ont reçu en 2016 une circulaire à propos de la loi sur les marchés publics, qui leur est applicable depuis le 1^{er} juillet 2013. Les autorités espéraient que l'application de cette loi entraînerait une augmentation de la part de marché des biosimilaires, mais cela ne s'est pas produit. La circulaire rappelle donc quelques-uns des principes de la loi sur les marchés publics. En principe, les hôpitaux sont toujours tenus de recourir aux adjudications publiques (où le prix est l'unique critère de sélection) ou aux appels d'offres publics (où plusieurs critères d'attribution peuvent jouer). Une procédure négociée sans avis de marché est une procédure d'exception, qui ne peut être utilisée qu'en cas « d'urgence impérieuse ». Même dans ce cas, il y a lieu de demander une offre à au moins trois candidats.

Les marchés publics ne peuvent contenir aucun critère qui violerait les principes fondamentaux tels que celui d'égalité. De même, les critères qui n'ont aucun lien avec « l'objet concret » du marché ne sont pas valables. Il s'agit, par exemple, de critères tels que l'ampleur du soutien à la recherche et au développement ou le sponsoring d'une chaire...¹⁴⁷

La convention a produit un effet perceptible pour certaines biosimilaires. En ce qui concerne le filgrastim, un médicament utilisé lorsque le niveau de globules blancs est trop faible à la suite d'une chimiothérapie, d'une greffe de moelle osseuse ou d'une infection au VIH, l'utilisation des biosimilaires est passée de 2,3 % des doses quotidiennes déterminées¹⁴⁸ avant la convention à 33,5 %. Une forme d'érythropoïétine (rHuEpo α/β à courte durée d'action) est passée quant à elle de 0 % à 7,3 %¹⁴⁹.

3.2 La mesure « biocliff »

La mesure « biocliff » est entrée en vigueur le 1^{er} avril 2018. Ce texte accélère l'application de certaines baisses de prix. Des diminutions avaient déjà été négociées depuis longtemps pour les médicaments biologiques (12 ans après la décision de remboursement : -17 % ; après 15 ans, -2,41 % ; après 18 ans, -15 %). Avec la mesure « biocliff », toutes les diminutions de prix restantes sont appliquées simultanément dès qu'un biosimilaire est remboursé. De plus, le producteur du biosimilaire peut proposer un prix encore inférieur. En pratique, la mesure « biocliff » provoque effectivement des baisses de prix des médicaments biologiques, mais pas des différences de prix entre produit de marque et biosimilaire. Elle ne crée donc pas de marché pour les biosimilaires.

3.3 Un remboursement partiel

L'INAMI ne rembourse qu'une partie du prix officiel de certains médicaments biologiques (par exemple, 85 %). Cette mesure limite les dépenses de l'INAMI et part du principe que les hôpitaux peuvent compenser ce remboursement moins important en obtenant un prix plus faible par voie d'appels d'offres. Autrement dit, la mesure incite aussi à abaisser les prix par la procédure des appels d'offres.

4. L'utilisation des biosimilaires reste à la traîne en Belgique

S'il est encore trop tôt pour évaluer les effets de toutes ces mesures, il ressort de chiffres publiés par l'IMS en novembre 2017 que la Belgique reste à la traîne. En ce qui concerne des médicaments comme le rituximab (utilisé notamment contre certains cancers du sang) et l'étanercept (utilisé pour les affections inflammatoires comme l'arthrite), le médicament biosimilaire n'est presque pas utilisé en Belgique alors qu'il a déjà acquis une part de marché considérable dans d'autres pays comme l'Allemagne et la Grande-Bretagne. Pour ce qui est d'autres médicaments comme l'infliximab (utilisé notamment pour l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn), le biosimilaire a effectivement pu ravir une part de marché, mais beaucoup plus modeste que dans d'autres pays.

Des efforts supplémentaires sont donc nécessaires pour stimuler l'utilisation des biosimilaires. Le secteur de l'assurance-maladie en est parfaitement conscient. Ainsi, l'accord entre médecins et mutualités pour 2018 et 2019 annonce des mesures pour soutenir l'utilisation des biosimilaires dans le secteur des soins ambulatoires^{150 et 151}.

Il sera nécessaire d'inciter encore davantage les praticiens à prescrire les biosimilaires, notamment en les informant mieux sur la sécurité et l'efficacité des biosimilaires et en leur expliquant comment passer d'un produit à l'autre en toute sécurité. Il est également envisageable de créer un marché pour les biosimilaires en introduisant un quota : les praticiens seraient alors tenus de prescrire un pourcentage minimum du médicament biologique le moins cher.

Par ailleurs, le problème des réductions, qui complique l'avancée des biosimilaires dans nos hôpitaux, n'est pas encore totalement résolu. Il convient donc d'y remédier. Le KCE recommande que le remboursement de l'INAMI tienne compte du prix réellement payé. C'est par exemple le cas en France, où la réduction est répartie à égalité (50/50) entre l'hôpital et l'homologue de l'INAMI. Si l'INAMI tenait compte du prix réellement payé, l'effet des importantes réductions disparaîtrait, ce qui donnerait une chance plus équitable aux biosimilaires. Cela n'est possible que si les hôpitaux communiquent en toute transparence à l'INAMI les prix réellement payés. Étant donné que les réductions jouent actuellement un rôle dans le financement des hôpitaux, il faudra également compenser le manque à gagner des hôpitaux.

5. Recommandations politiques

Pour stimuler l'utilisation des biosimilaires dans le secteur belge des soins de santé, des mesures supplémentaires sont nécessaires :

- Il convient de redoubler d'efforts pour informer les prestataires de soins sur la sécurité et l'efficacité des biosimilaires, sur la possibilité de passer plusieurs fois d'un médicament de marque à un biosimilaire ainsi que sur le rôle des biosimilaires pour économiser les moyens disponibles. Les biosimilaires doivent avoir une place suffisante dans le cursus des prestataires de soins.
- Il convient d'introduire des systèmes de quotas dans les hôpitaux et dans les soins ambulatoires : les praticiens doivent prescrire un pourcentage minimum des variantes les moins chères d'un médicament biologique. Des sanctions et des incitants de nature financière peuvent s'avérer utiles. L'introduction de quotas doit s'accompagner de l'élaboration de lignes directrices sur l'utilisation correcte des médicaments.
- Lorsqu'il rembourse un médicament biologique à un hôpital, l'INAMI devrait tenir compte de la réduction obtenue par l'hôpital et donc du prix réellement payé. C'est la raison pour laquelle il faut faire la transparence à court terme sur les réductions et les avantages que l'industrie pharmaceutique accorde aux hôpitaux et aux prestataires de soins.
- Actuellement, les réductions obtenues constituent une source de revenus pour les hôpitaux. Si l'INAMI devait à l'avenir rembourser sur la base du prix effectivement payé, cet élément devra être pris en compte dans la révision actuelle du financement des hôpitaux.

RECOMMANDATION 9

Les autorités doivent prendre des mesures pour éviter que des médicaments importants disparaissent du marché

1. Retrait du marché

Il arrive parfois que des firmes décident de retirer des médicaments du marché. Parfois, elles ne prennent pas (d'emblée) cette décision radicale ; on constate seulement que certains produits bon marché sont régulièrement en rupture de stocks.

La décision de commercialiser un médicament dans un pays donné ou de mettre fin à sa commercialisation appartient aux entreprises. Une firme pharmaceutique peut décider de cesser la commercialisation d'un médicament parce que sa vente n'est plus (suffisamment) rentable en raison d'un prix trop faible ou de coûts de production trop élevés ou parce que le médicament ne correspond plus à sa stratégie¹⁵². Parfois, l'arrêt de la commercialisation d'un médicament est tout simplement une façon de gagner plus d'argent, comme le montre le retrait du vaccin Tedivax. En juillet 2017, la société GSK a cessé de vendre ce vaccin contre le tétanos et la diphtérie¹⁵³. Utilisé notamment comme vaccin de rappel contre le tétanos à 14 ans et à l'âge adulte, il coûtait 8,27 €. Depuis, seul le Boostrix est encore disponible. Il contient aussi des anticorps contre la coqueluche, alors qu'ils ne sont pas toujours nécessaires. Le Boostrix est près de trois fois plus cher, puisqu'il coûte actuellement 23,59 €. Quelques mois avant le retrait du Tedivax, GSK a encore augmenté le prix du Boostrix en le faisant passer de 19,45 à 23,51 €.

La seule obligation qui incombe aux firmes est d'informer les autorités compétentes au moins deux mois à l'avance, ou six mois dans le cas des médicaments remboursés¹⁵⁴.

2. Conséquences pour le patient et la collectivité

De telles décisions commerciales peuvent avoir des répercussions sur la santé des patients lorsqu'un produit de substitution d'une valeur équivalente n'est pas disponible dans l'immédiat, mais aussi des conséquences financières pour les patients, parce que leur médicament doit être commandé à l'étranger ou parce qu'ils doivent se rabattre sur un médicament plus coûteux. Le budget de la Sécurité sociale peut aussi être considérablement affecté.

La chimiothérapie PCV, qui se compose de trois médicaments utilisés pour traiter les tumeurs au cerveau, illustre les problèmes qui surgissent lorsque des médicaments ne sont pas ou plus disponibles¹⁵⁵. Un des trois produits (la procarbazine) était disponible autrefois sur le marché belge, tandis qu'un autre (la lomustine) ne l'a jamais été. Il est en effet possible qu'une firme décide de ne pas mettre un médicament donné sur un marché national pour des raisons commerciales. Enfin, la troisième composante (la vincristine) est bien disponible sur le marché belge et elle est remboursée. Ce traitement est relativement bon marché par rapport à de nombreux autres médicaments contre le cancer.

Les médecins importent de la procarbazine et de la lomustine pour leurs patients atteints d'une tumeur au cerveau, car la chimiothérapie PCV augmente considérablement la durée de vie¹⁵⁶. Jusqu'à une époque récente, ces médicaments étaient uniquement remboursés pour les patients dont la tumeur au cerveau se développait rapidement, bien qu'une étude récente ait démontré que ce traitement était aussi clairement avantageux dans le cas d'une tumeur à développement lent. Le patient devait payer tout au plus quelque 400 € par cure. À raison d'un maximum de six cures, le montant pris en charge par le patient pouvait s'élever à 2 400 €.

L'INAMI peut rembourser, suivant une procédure spéciale, les médicaments non disponibles sur le marché belge. Il est toutefois très réticent à le faire car notre assurance-maladie n'a aucun contrôle sur le prix. Si l'autorité publique s'engage à rembourser ces médicaments, elle signe en fait un chèque en blanc aux firmes. Cette crainte n'est pas sans fondement. Ainsi, le prix de la lomustine a augmenté de 1 400 % aux Etats-Unis depuis 2013 après que la firme NextSource Biotechnology l'a racheté à Bristol-Myers Squibb¹⁵⁷. À la suite d'une action de Kom op tegen Kanker, l'INAMI a élargi le remboursement à la fin de l'année passée¹⁵⁸.

3. Recommandation politique

Le gouvernement doit intervenir lorsqu'une firme décide de retirer du marché un médicament important pour la qualité ou l'accessibilité des soins. Pour les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet, il peut se tourner vers un nouveau producteur, par exemple en lançant un marché public. Pour les médicaments encore sous brevet, d'autres méthodes peuvent être utilisées, comme des licences volontaires ou obligatoires.

RECOMMANDATION 10

Adaptation de la procédure d'autorisation de mise sur le marché

Le besoin en traitements efficaces reste important, par exemple dans le cas de cancers rares (y compris en pédiatrie) ou métastatiques ou encore de la maladie d'Alzheimer. Le prix élevé des nouveaux traitements met le budget de l'assurance-maladie sous pression. Pour faire face à ces défis, toutes sortes d'initiatives non marchandes expérimentent de nouveaux modèles dans le but de développer des médicaments. Or, la réglementation qui détermine si un médicament peut être commercialisé n'a pas encore été adaptée à ces nouvelles initiatives. Elle a en effet été rédigée sur mesure pour l'industrie pharmaceutique. Des organisations sans but lucratif qui œuvrent au repositionnement des médicaments se heurtent à divers obstacles.

1. Repositionnement : de meilleurs traitements, relativement bon marché, grâce aux nouvelles applications d'un médicament existant

Le repositionnement est le développement d'une nouvelle application pour une molécule donnée. Il s'agit plus spécifiquement de rechercher des utilisations hors indication d'un médicament déjà sur le marché. Les utilisations hors indication (*off-label*) ne sont pas officiellement autorisées. Plusieurs formes de repositionnement existent. Une firme peut rechercher une nouvelle application pour une molécule brevetée. Mais il est aussi possible de faire de même pour les molécules dont le brevet est (presque) arrivé à expiration. Ainsi, le Fonds Anticancer examine l'utilité que certains médicaments qui ne sont pas protégés par un brevet pourraient avoir dans le traitement du cancer, notamment dans le cadre du projet international « ReDO ». Celui-ci a déjà donné lieu à diverses publications, par exemple sur le propranolol, un bêta-bloquant qui semble avoir aussi des effets intéressants pour le traitement du cancer¹⁵⁹. Une étude clinique est en cours en Allemagne sur l'utilisation de ce produit contre le cancer du pancréas. Par rapport au développement d'un tout nouveau traitement, le repositionnement est une piste de développement assez rapide et bon marché. En effet, de nombreuses recherches ayant déjà été réalisées sur le médicament, des données précliniques et pharmacocinétiques sont déjà disponibles, de même que des données sur la sécurité de la molécule étudiée. Comme celle-ci est souvent utilisée en tant que médicament générique, elle est relativement bon marché. Dans les domaines où les besoins médicaux sont importants, le repositionnement est donc une stratégie parmi d'autres pour améliorer le traitement^{160 161 162}.

2. Obstacles réglementaires aux initiatives non marchandes

Toutefois, ces initiatives non marchandes se heurtent à des obstacles réglementaires, par exemple lors de la demande d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament existant mais avec une nouvelle indication. Tous les médicaments vendus dans l'UE doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché. Pour les nouveaux traitements contre le cancer, cette autorisation ne peut être délivrée que par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les modifications à cette autorisation doivent également être demandées à l'EMA. Les anciens médicaments génériques utilisés par le Fonds Anticancer ont encore obtenu une autorisation d'une agence nationale, comme l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Une modification de l'autorisation de mise

sur le marché doit alors être demandée par l'intermédiaire de l'agence nationale. Dès qu'une agence nationale a octroyé la modification, des procédures existent pour faciliter celle-ci dans d'autres pays (« reconnaissance mutuelle »).

Pour les médicaments hors brevet, qui intéressent le Fonds Anticancer, l'autorisation de mise sur le marché dépend du titulaire d'origine de l'autorisation ou d'un producteur générique. Seul le titulaire de l'autorisation (une entreprise) peut demander un élargissement des utilisations autorisées.

Les entreprises n'ont toutefois aucune motivation à demander un tel élargissement. Elles ne peuvent espérer beaucoup de revenus supplémentaires d'une nouvelle indication d'un médicament qui n'est plus protégé par un brevet. En outre, la demande d'élargissement de l'autorisation entraîne des frais administratifs. Il est aussi très probable que l'EMA ou l'agence nationale demande des études cliniques complémentaires.

Si le Fonds Anticancer arrive à étayer une nouvelle application d'un médicament sur des preuves cliniques, il ne peut, pas plus que les chercheurs, demander un élargissement de l'autorisation de mise sur le marché sans assumer le rôle de titulaire « indirect » de l'autorisation. Pour cela, le Fonds Anticancer doit demander au titulaire de l'autorisation de lui céder ses droits. Le Fonds Anticancer devient alors un opérateur commercial, ce qui est contraire à sa mission. Il doit alors respecter les obligations qui incombent au titulaire d'une autorisation, par exemple en matière de suivi des effets secondaires du médicament.

Un autre obstacle est la disponibilité des données. Pour pouvoir demander une nouvelle indication, un opérateur non marchand tel que le Fonds Anticancer doit aussi pouvoir disposer de toutes les données connues sur la molécule. Or, ces données ne peuvent être obtenues qu'en jouant le rôle de titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) recommande à cet égard de définir des procédures au niveau européen de manière à ce que les données pertinentes du titulaire de l'autorisation – données précliniques, pharmacocinétiques et relatives à la sécurité – soient mises à la disposition des chercheurs lors d'études cliniques sur un médicament utilisé hors indication¹⁶³.

Dernier obstacle : il est difficile aux organisations à but non lucratif et aux chercheurs universitaires d'engager une procédure d'autorisation de mise sur le marché parce qu'en règle générale, ils connaissent mal les différentes options et la réglementation complexe. Il est dès lors très important qu'ils se fassent aider et conseiller pour mener à bien ces procédures¹⁶⁴.

3. Recommandations politiques

- La réglementation permettant de mettre sur le marché un médicament et d'en demander le remboursement doit être adaptée aux besoins des chercheurs et des organisations à but non lucratif. Les restrictions frappant les organisations qui peuvent demander un élargissement de l'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA et des agences nationales doivent être supprimées. L'EMA et les agences nationales doivent être prêtes à évaluer les preuves cliniques d'une nouvelle indication produites par des chercheurs ou des organisations non marchandes. Cela implique donc d'évaluer une utilisation hors indication dans le cadre d'une étude clinique en vue de rendre l'utilisation conforme. Ces changements doivent aller de pair avec des mesures visant à inciter l'industrie à intégrer, dans la notice d'une molécule existante, les données relatives à sa nouvelle indication.
- Que la modification de l'autorisation de mise sur le marché soit demandée aux agences nationales ou à l'EMA, les organisations non marchandes devraient avoir la possibilité d'engager des procédures simples et harmonisées. Elles ont aussi besoin d'un appui et de conseils scientifiques sur la manière d'accomplir ces démarches.

- L'UE doit élaborer des procédures pour garantir que le titulaire de l'autorisation mette à disposition les données précliniques, pharmacocinétiques et relatives à la sécurité d'un médicament lors des études cliniques sur son utilisation non conforme.

Références

- 1 Copenhagen Economics. (2018). Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe. Final Report.
- 2 Baker, D., Jayadev, A., & Stiglitz, J. (2017). Innovation, intellectual property and Development. A better set of approaches for the 21st century. accessibsa.org.
- 3 Workman, P., Draetta, G. F., Schellens, J. H. M., & Bernards, R. (2017). How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell*, 168(4), 579–583. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.034>.
- 4 Pogge, T. (2012). The Health Impact Fund: Enhancing Justice and Efficiency in Global Health. *Journal of Human Development and Capabilities*, 13(4), 537–559. <https://doi.org/10.1080/19452829.2012.703172>.
- 5 Expert Panel on effective ways of, & investing in Health (EXPH). (2018). INNOVATIVE PAYMENT MODELS FOR HIGH-COST INNOVATIVE MEDICINES.
- 6 Rommel, W., Neefs, H., Rigolle, C., & Verhaegen, H. (2012). Klinisch kankeronderzoek in Vlaanderen. Onderzoeksrapport. Brussel: Vlaamse Liga tegen Kanker.
- 7 Meheus, L. (2018, juli 28). "Meer onderzoek naar borstkanker bij mannen nodig". Het Belang van Limburg.
- 8 Begum, M., Lewison, G., Lawler, M., & Sullivan, R. (2018). Mapping the European cancer research landscape: An evidence base for national and Pan-European research and funding. *European Journal of Cancer*, 100, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.04.017>.
- 9 Huybrechts, M., Hulstaert, F., Neyt, M., Vrijens, F., & Ramaekers, D. (2006). trastuzumab dans le traitement du cancer du sein aux stades précoces (No. kce reports vol. 34A). Bruxelles: KCE.
- 10 <https://kce.fgov.be/fr/la-belgique-et-les-pays-bas-investissent-ensemble-6-millions-dans-des-%C3%A9tudes-cliniques-benefit-un>.
- 11 <http://www.fairmedicine.eu/>
- 12 https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/DNDi_Modelpaper_2013.pdf.
- 13 Wagstaff, A. (2017). A breakthrough business model for drug development. *Cancer World*, (77).
- 14 Workman, P., Draetta, G. F., Schellens, J. H. M., & Bernards, R. (2017). How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell*, 168(4), 579–583. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.034>.
- 15 OECD. (2017). New Health Technologies. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264266438-en>.
- 16 Stiglitz, J. E., & Jayadev, A. (2010). Medicine for tomorrow: Some alternative proposals to promote socially beneficial research and development in pharmaceuticals. *Journal of Generic Medicines*, 7(3), 217–226. <https://doi.org/10.1057/jgm.2010.21>.
- 17 Vandenbroeck, P., Raeymaekers, P., Wickert, R., Becher, K., Goossens, J., Hulstaert, F., ... Mertens, R. (2016). Scénarios futurs pour le développement des médicaments et la fixation de leurs prix. Brussel/Diemen: Centre Fédéral d' Expertise des Soins de Santé/Zorginstituut Nederland. Consulté de <https://kce.fgov.be/fr/sc/%C3%A9narios-futurs-pour-le-d%C3%A9veloppement-des-m%C3%A9dicaments-et-la-fixation-de-leurs-prix>.
- 18 <https://www.congress.gov/bill/115th-congress/senate-bill/495/text>.
- 19 Müller-Langer, F. (z.d.). Neglected infectious diseases: are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting research (Max Planck Institute for Intellectual Property and Competition Law Research Paper Series No. 11–10). Max Planck Institute.
- 20 Chakma J, Sun GH, Steinberg JD, Sammut SM, Jaggi R. Asia's ascent--global trends in biomedical R&D expenditures. *N Engl J Med* 2014; 370: 3-6. Les fonds publics sont définis comme des fonds provenant des autorités publiques, des instituts de recherche et d'enseignement et des organisations caritatives.
- 21 Sampat BN, Lichtenberg FR. What Are The Respective Roles Of The Public And Private Sectors In Pharmaceutical Innovation? *Health Aff.* 2011 Feb 1;30(2):332–9.
- 22 Ekaterina Galkina Cleary et al. Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. December 27, 2017 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1715368115.
- 23 Ashley J. Stevens et al. The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines. *N Engl J Med* 2011;364:535–41.
- 24 Robert Kneller. The importance of new companies for drug discoveries: origins of a decade of new drugs. *Nature reviews. Drug discovery*. Volume 9, november 2010, 867.
- 25 Analyse des passages et des documents pertinents sur les sites web du Fonds flamand de la recherche scientifique (www.fwo.be) et du Fonds de la recherche scientifique pour la fédération Wallonie-Bruxelles (<http://www.fwns.be>), du Département flamand « Économie, science et innovation » (<https://www.ewi-vlaanderen.be>) et son équivalent wallon <https://recherche-technologie.wallonie.be> ; communication avec des personnes clés au sein de ces instances. Ce n'est pas un critère systématique pour attribuer des moyens financiers/certains fonds, même si certains fonds tiennent compte des besoins médicaux, comme le programme en recherche biomédicale appliquée dans une finalité essentiellement sociale (FWO), et ces priorités jouent sans doute aussi un rôle dans l'octroi au cas par cas de moyens financiers du gouvernement flamand.
- 26 Voir référence 25.
- 27 Vlaamse Universitaire Raad. Universiteiten denken en doen. Wetenschappelijk onderzoek vertalen naar bedrijf en maatschappij.
- 28 Geertrui Van Overwalle. Universitaire octrooien op maat? Naar een evenwicht tussen publieke opdracht en privaat goed. Tussen Markt en Agora. Over het statuut van universitaire kennis, Pattyn B. En Van Overwalle G (eds), Leuven, Peeters, 2006, 181-214.
- 29 En ce qui concerne les revenus, il existe des différences prononcées entre les universités. D'après les données concernant

- la Flandre en 2015, la KUL est la seule à en retirer des revenus substantiels.
- 30 Une licence est un contrat entre le donneur de licence (le titulaire du brevet) et le preneur de licence par lequel le premier autorise le second à appliquer l'invention, normalement en échange d'une rémunération. Le titulaire du brevet conserve les droits de propriété. Le contrat de licence peut comprendre des conditions relatives à l'invention.
 - 31 De manière générale, les firmes ne veulent pas que ces conventions soient rendues publiques parce qu'elles contiennent d'après elles des informations commerciales sensibles. Cela n'empêche pas que, dans certains cas exceptionnels, de telles conventions soient quand même rendues publiques. Gilead l'aurait déjà fait avec la convention qu'elle a conclue avec la KUL concernant le tenofovir. Les autorités ont un droit de regard sur ces conventions, tout comme sur les autres documents de l'université, au travers du contrôle qu'elles exercent par l'entremise des commissaires du gouvernement. Ceux-ci sont notamment chargés de veiller à ce que les directions des écoles supérieures, des universités et des associations ne prennent pas de décisions contraires à la législation.
 - 32 Entretiens avec des personnes clés des bureaux du transfert technologique (TTO) de la KUL (le principal de Flandre) et de l'Université de Liège (qui préside également le réseau LIEU, l'organisation faitière des TTO francophones, <https://reseaulieu.be>).
 - 33 - The United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report. Promoting innovation and access to health technologies. September 2016. 2. Intellectual property laws and access to health technologies, 2.5. intellectual property generated from publicly-funded research.
- Entretiens avec des personnes clés des bureaux du transfert technologique (BTT) de la KUL (le principal de Flandre) et de l'Université de Liège (qui préside également le réseau LIEU, l'organisation faitière des BTT francophones, <https://reseaulieu.be>).
 - 34 Cleemput I, Devriese S, Christiaens W, Kohn L. Multi-criteria decision analysis for the appraisal of medical needs: a pilot study. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 272. D/2016/10.273/68. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_272_Unmet_needs_Report2.pdf et https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_272B_analyse_decisionnelle_multicriteres_Synthese.pdf.
 - 35 <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Le besoin d'aussi plus de recherche fondamentale est explicitement mentionné.
 - 36 Voir référence 28, Geertrui Van Overwalle.
 - 37 Octroi socialement responsable de licences, ou accès équitable, plusieurs documents :
Christine Godt. Equitable licensing & Global Access. Lizenzpolitik & Vertragsbausteine. Auflage 2017. Biko Pharma-Kampagne Bielefeld. http://www.med4all.org/images/downloads/lizenzbroschuere_2017_final.pdf
Pharma-brief Spezial. Nr. 1/2018. Leitfaden für sozial-verträgliche Verwertung. BUKO Pharma-Kampagne. <http://www.med4all.org/images/downloads/Leitfaden-sozialvertragliche-Verwertung-2018.pdf>
Closing the access gap: equitable access license. <https://slidex.tips/download/closing-the-access-gap-the-equitable-access-license>.
Mention de ce terme dans les conclusions du Conseil sur le renforcement de l'équilibre au sein des systèmes pharmaceutiques de l'UE et de ses États membres, juin 2016 ; <http://www.consilium.europa.eu/fr/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/>.
 - 38 Plusieurs sources en soulignent l'importance, notamment Geertrui Van Overwalle.
 - 39 Les firmes veulent avoir une licence exclusive pour obtenir le monopole sur l'utilisation de l'invention et donc imposer leurs prix. En règle générale, l'exclusivité est accordée parce que les entreprises refusent d'investir si elles n'obtiennent pas un droit exclusif. On connaît toutefois des exemples où les entreprises acceptent de travailler avec une licence non exclusive, comme l'organisation Medicines Patent Pool pour les médicaments contre le VIH dans les pays en développement.
 - 40 REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, Art. 37. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf.
 - 41 - Europe's Future: open innovation, open science, open to the world. Reflections of the Research, Innovation and Science Policy Experts High Level Group. March 2017 - <https://ec.europa.eu/research/opensvision/index.cfm>.
- Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen: beter, sneller , goedkoper. November 2017. <https://www.raadvsv.nl/publicaties/item/ontwikkeling-nieuwe-geneesmiddelen>.
 - 42 Ruijun Chen ea. Publication and reporting of clinical trial results: cross sectional analysis across academic medical centers. BMJ 2016;352:i637. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i637>.
 - 43 <http://www.consilium.europa.eu/media/22779/st09357en16.pdf>.
 - 44 <https://openaccessbelgium.files.wordpress.com/2012/10/brussels-declaration-on-open-access.pdf>.
 - 45 http://www.fwo.be/nl/algemeen-reglement/?_sm_au_=iHVJN4Qw4PM3nJZq.
 - 46 http://www.fnr.be/docs/Reglement_OPEN_ACCESS_FR.pdf.
 - 47 http://roarmap.eprints.org/cgi/search/archive/advanced?screen=Search&dataset=archive&country=056&policymaker_name_merge=ALL&policymaker_name=&policy_adoption=&policy_effecive=&mandate_content_types_merge=ANY&apc_fun_url_merge=ALL&apc_fun_url=&satisfyall=ALL&order=policymaker_name&_action_search=Search.
 - 48 https://sciencebusiness.net/framework-programmes/news/eu-research-chiefs-next-act-changing-future-academic-publishing?_sm_au_=iHV5Zkv3nRFv7L4j.
 - 49 Pasteur 40A, "Report on policy recording exercise, including policy typology and effectiveness and list of further policymaker targets". <http://www.pasteur40a.eu/sites/pasteur40a/files/deliverables/PASTEUR40A%20Work%20Package%203%20Report%20final%2010%20March%202015.pdf>.
 - 50 Informations actualisées par des communications personnelles avec l'Université de Liège : les chiffres actuels concernant l'enregistrement d'articles publiés dans des revues scientifiques s'élèvent à 90 % ; le pourcentage en libre accès augmente

- d'année en année, avec un creux en 2017 (2017 : 45,2 % ; 2016 : 50,5 % ; 2015 : 52,1 %).
- 51 VLIR Werkgroep Research Data Management & Open Science. Research Data Management en de Vlaamse Universiteiten: White Paper. January, 2018.
 - 52 Décret du 3 mai 2018 visant à l'établissement d'une politique de libre accès aux publications scientifiques (open access), entrée en vigueur : le 14 septembre 2018.
http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2018050318&table_name=loi.
 - 53 https://www.ewi-vlaanderen.be/nieuws/vlaamse-overheid-maakt-gegevens-wetenschappelijk-onderzoek-voor-iedereen-toegankelijk?utm_medium=email&utm_campaign=Nieuwsbrief%20EWI%20%203%20juli%202018&utm_content=Nieuwsbrief%20EWI%20%203%20juli%202018+CID_38944ea20d2a3e91213f12d965d900b4&utm_source=Email%20marketing%20software&utm_term=Lees%20meer.
 - 54 - La note politique 2014-2019 pour le domaine « Économie, science et innovation » exprime l'intention d'« élaborer une politique claire et largement acceptée en matière d'accès ouvert et de données ouvertes ». Elle annonce la volonté d'encourager les instituts de recherche à publier les résultats de leurs recherches en libre accès et à divulguer les données de recherche à la base de ces publications. https://www.ewi-vlaanderen.be/sites/default/files/bestanden/Beleidsnota_2014_2019_Werk_Economie_Wetenschap_Innovatie.pdf.
- Dans la lettre politique 2017-2018 pour le domaine « Économie, science et innovation », le ministre compétent affirme que ce domaine politique encourage une politique d'accès ouvert et de données ouvertes. <http://docs.vlaamsparlement.be/pfile?id=1340442>.
- Une étude est en cours en vue de l'élaboration d'un modèle de gouvernance en matière d'accès ouvert et de données ouvertes pour la Flandre (communication personnelle avec un collaborateur des autorités flamands).
 - 55 - Vlaamse Raad voor Wetenschap en Innovatie. Advies 223. Open science: voor een betere wetenschap met een grotere impact. 3 oktober 2016. Pagina 27 en verder. <https://www.vlaanderen.be/nl/publicaties/detail/open-science-voor-eeen-betere-wetenschap-met-grotere-impact>.
- VLIR Werkgroep Research Data Management & Open Science. Research Data Management en de Vlaamse Universiteiten: White Paper. January, 2018. http://www.vlir.be/media/docs/Onderzoeksbeleid/20180212%20White%20Paper_Research%20Data%20Management%20en%20de%20Vlaamse%20Universiteiten%20DEF.pdf.
 - 56 Van Dyck, W., De Grève, J., Schots, R., Awada, A., & Geldof, T. (2016). The Future of Access to Innovative Medicines in Cancer Therapy: Towards Conditional Dialogue Fostering Affordable Therapeutic Innovation (Vlerick Policy Paper Series). Vlerick Business School.
 - 57 Van Dyck, W., De Grève, J., Schots, R., Awada, A., & Geldof, T. (2016). The Future of Access to Innovative Medicines in Cancer Therapy: Towards Conditional Dialogue Fostering Affordable Therapeutic Innovation (Vlerick Policy Paper Series). Vlerick Business School.
 - 58 (12/2017) Sachez ce que vous payez chez le dentiste. Test Santé, 142; Kom op tegen Kanker (2016). De kosten van tandzorg voor mensen met kanker. Brussel: Kom op tegen Kanker. Consulté de http://www.komoptegenkanker.be/sites/kotk/files/onderzoeksrapport_kosten_voor_tandzorg.pdf.
 - 59 Evaluatierapport Palliatieve Zorg. (2014). Federale evaluatiecel palliatieve zorg.
 - 60 'Trop is te veel', zeggen verpleegkundigen. Stijgende werkdruk, reorganisaties en loonhervorming. (2018, mei 12). De Standaard. Consulté de http://www.standaard.be/cnt/dmf20180511_03508471.
 - 61 Fojo, T., Mailankody, S., & Lo, A. (2014). Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics—The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 140(12), 1225. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1570>.
 - 62 Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>.
 - 63 Drugs in 2017: a brief review. (2018). *Rev Prescrire*, 412(38), 145-146.
 - 64 Pignatti, F. (2017). Re: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*, 4530(359).
 - 65 Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., & Vandross, A. (2015). The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Internal Medicine*, 175(8), 1389. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2829>.
 - 66 Howard, D. H., Bach, P. B., Berndt, E. R., & Conti, R. M. (2015). PRICING IN THE MARKET FOR ANTICANCER DRUGS (Working Paper No. 20867). Cambridge: National Bureau of Economic Research. Consulté de <http://www.nber.org/papers/w20867>.
 - 67 Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, 19 JUIN 2014.
 - 68 Uyl-de Groot, C. A., & Löwenberg, B. (2018). Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nature Reviews Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0027-x>.
 - 69 OECD. (2017). New Health Technologies. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264266438-en>.
 - 70 Le Polain, M., Franken, M., Koopmanschap, M., & Cleemput, I. (2010). Les systèmes de remboursement des médicaments: comparaison internationale et recommandations aux décideurs. KCE reports 147A.
 - 71 Raeymaekers, P. (z.d.). Remboursement des soins de santé: un agenda pour le changement. Rapport final 2012-2015. Bruxelles : Fondation Roi Baudouin.
 - 72 Raeymaekers, P., & Teller, M. (2015). La dimension humaine des soins, l'enjeu citoyen des choix. Bruxelles : Fondation Roi Baudouin.
 - 73 Cleemput, I., Devriese, S., Kohn, L., Devos, C., Van Til, J., Groothuis-Oudshoorn, K., ... Van De Voorde, C. (2014). Comment prendre en compte les préférences des citoyens dans la décision de rembourser un nouveau traitement? - Synthèse. Health Services

- Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).
- 74 <http://beneluxa.org/collaboration>.
- 75 <http://beneluxa.org/news1>.
- 76 <https://www.euractiv.com/section/health-consumers/news/eu-southern-alliance-on-drug-pricing-expands/>
- 77 <https://www.politico.eu/article/drug-pricing-big-pharma-even-facing-big-pharma-together-countries-still-struggle-to-haggle/>
- 78 <https://www.politico.eu/article/drug-pricing-big-pharma-even-facing-big-pharma-together-countries-still-struggle-to-haggle/>
- 79 Policy Department A: Economic and Scientific Policy. Towards a Harmonised EU Assessment of the Added Therapeutic Value of Medicines. Study for the ENVI Committee. Mei 2015. [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOI_STU\(2015\)542219_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOI_STU(2015)542219_EN.pdf)
- 80 Lepage-Nefkens I, Douw K, Mantjes G, de Graaf G, Leroy R, Cleemput I. Horizon scanning for pharmaceuticals: proposal for the BeNeLuxA collaboration. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 283. D/2017/10.273/15. KCE https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/Horizon%20scanning_ScientificReport_0.pdf
- 81 Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU, Pub. L. No. COM(2018)51. Consulté de https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/com2018_51_en.pdf
- 82 <https://blogs.bmj.com/bmj/2017/06/05/paul-glasziou-and-iain-chalmers-can-it-really-be-true-that-50-of-research-is-unpublished/>
- 83 - Prokupkova, A. (2018). European Cooperation in Health Technology Assessment. An important step toward equal access to high-quality treatments for cancer patients. Advocacy toolkit. Association of European Cancer Leagues.
- BEUC comments to European Commission's proposal regulation Health Technology Assessment http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2018-027_beuc_comments_to_european_commission_s_proposal_regulation_health_technology_assessment_.pdf
- 84 Public Eye. (2018, mei). Protect patients, not patents. How medicines are leading to two-tiered healthcare in Switzerland. Consulté le 7 juillet 2018 sur la page https://www.publiceye.ch/fileadmin/files/documents/Gesundheit/2018_05_PublicEye_Report_Protect-patients-not-patents_web.pdf.
- 85 Depuyt E. (2010). Octrooibescherming van medicijnen: actuele problematiek. De rol van octrooien ten opzichte van de beschikbaarheid van essentiële geneesmiddelen voor ontwikkelingslanden. Mémoire de master en droit, non publié. https://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/001/458/279/RUG01-001458279_2011_0001_AC.pdf.
- 86 Pehudoff, K., Toebe, B., & Hogerzeil, H. (2016). A human-rights based approach to the reimbursement of expensive medicines. Bulletin of the World Health Organization, 94(12), 861-936.
- 87 Voir référence 84.
- 88 Cappuyens P. and Vanherpe JA Licence! And Quick! Recent Developments Concerning Compulsory Licences For Patented Pharmaceuticals In The European Union. les Nouvelles - Journal of the Licensing Executives Society, Volume LIII, No. 2, June 2018. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3166254.
- 89 Brief regering BJ. Bruins, minister voor Medische Zorg (juni 2018). Uitwerking maatregelen uit het Regeerakkoord ter beheersing van kosten genees- en hulpmiddelen. https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2018Z11538&did=2018D34248.
- 90 Gerkens, S., Thiry, N., Hulstaert, F., & Robays, J. (z.d.). VERS UN ÉLARGISSEMENT DU REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE C ? Résumé (No. 276As). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). Consulté sur la page https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_276B_Remboursement_hepatite%20C_Resume.pdf
- 91 Voir référence 84.
- 92 N.G. Cherian, "Using Compulsory Licenses to access pharmaceuticals: A Cross Case Analysis on Outcomes," 2016, https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/54054/Cherian_Thesis_Nov2016.pdf?sequence=1
- 93 Voir référence 84.
- 94 Voir respectivement le règlement (UE) n° 1257/2012 du Parlement européen et du Conseil du 17 décembre 2012 mettant en œuvre la coopération renforcée dans le domaine de la création d'une protection unitaire conférée par un brevet, JO L 361, 31 décembre 2012, pp. 1-8; règlement (UE) n° 1260/2012 du Conseil du 17 décembre 2012 mettant en œuvre la coopération renforcée dans le domaine de la création d'une protection unitaire conférée par un brevet, en ce qui concerne les modalités applicables en matière de traduction, JO L 361, 31 décembre 2012, pp. 89-92; et accord relatif à une juridiction unifiée du brevet, fait à Bruxelles le 19 février 2013, MB 9 septembre 2014, 71163.
- 95 https://ec.europa.eu/growth/industry/intellectual-property/patents/unitary-patent_en en <https://www.consilium.europa.eu/en/documents-publications/treaties-agreements/agreement/?id=2013001>.
- 96 Van Overwalle, G. (2005). Zonder trommels en trompetten. EU-Biotechnologierichtlijn in het Belgische octrooirecht. Rechtsleer/ Doctrine, (I.R. D.I.), 349-378.
- 97 Chambre des représentants de Belgique. Projet/proposition de loi modifiant la loi du 28 mars 1984 sur les brevets d'invention, en ce qui concerne la brevetabilité des inventions biotechnologiques. Rapport fait au nom de la Commission de l'économie, de la politique scientifique, de l'éducation, des institutions scientifiques et culturelles nationales, des classes moyennes et de l'agriculture. 7 mars 2005. <http://www.dekamer.be/FLWB/PDF/51/1348/51K1348006.pdf>.
- 98 Article XI.38 Code de droit économique.
- 99 Code de la propriété intellectuelle, Article L613-16. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279492&dateTexte=&categorieLien=cid>.
- 100 Voir livre XVII, titre 2 Code de droit économique.

- 101 Ullrich, H. (2012). SELECT FROM WITHIN THE SYSTEM: THE EUROPEAN PATENT WITH UNITARY EFFECT (Research Paper No. 12–11). Max Planck Institute for Intellectual Property and Competition Law. Consulté de <https://ssrn.com/abstract=2159672>.
- 102 t Hoen, E. F. M., Boulet, P., & Baker, B. K. (2017). Data exclusivity exceptions and compulsory licensing to promote generic medicines in the European Union: A proposal for greater coherence in European pharmaceutical legislation. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40545-017-0107-9>.
- 103 Devenu, à la suite d'une modification de la législation, les articles 111 à 113 de l'arrêté royal du 1er février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques.
- 104 Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. How to improve the Belgian process for Managed Entry Agreements? An analysis of the Belgian and international experience. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 288. D/2017/10.273/41. Pistes pour améliorer le système belge de conventions article 81. Synthèse. <https://kce.fgov.be/fr/pistes-pour-am%C3%A9liorer-le-syst%C3%A8me-belge-de-conventions-article-81>.
- 105 <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- 106 Rapport MORSE, 2018, Inami (données de 2016).
- 107 L. Beckers. Ex-topman van het Riziv trekt aan de alarmbel. *De Morgen*, 6 août 2018. <https://www.demorgen.be/binnenland/ex-topman-van-riziv-trekt-aan-alarmbel-model-sociale-zekerheid-is-onhoudbaar-b33e4d05/>.
- 108 Inami. "Gestandaardiseerd verslag met betrekking tot de geboekte uitgaven van het jaar 2016 (permanente audit)." Deel 4. Juillet 2017.
- 109 Arrêté royal du 1er février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, article 113.
- 110 - Avorn, J. The \$2.6 billion pill — methodologic and policy considerations. *N. Engl. J. Med.* 372, 1877–1879 (2015).
 - DiMasi, J. A., Grabowski, H. G. & Hansen, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 47, 20–33 (2016).
 - J. Mestre-Ferrandiz, J. Sussex, and A. Towse, (2012) *The R&D Cost of a New Medicine*, London: Office of Health Economics.
- 111 - Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. Ontwikkeling nieuwe geneesmiddelen: beter, sneller, goedkoper. November 2017. https://www.raadvsv.nl/uploads/docs/RVS_Advies_Ontwikkeling_nieuwe_geneesmiddelen_WEB_DEF.pdf
 - Martin, L., Hutchens, M., Hawkins, C. & Radnov, A. How much do clinical trials cost? *Nature Reviews Drug Discovery* volume16, 381–382 (2017), <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.70>.
- 112 Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2018 Jan 31. doi: 10.1093/biostatistics/kxx069.
- 113 Fair pricing Forum. World Health Organization. 2017 Meeting Report. Amsterdam, The Netherlands, 11 May 2017. http://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/FairPricingForum2017MeetingReport.pdf?ua=1
- 114 - Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health. Innovative payment models for high-cost innovative medicines. European Union, 2018. https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdir/opinion_innovative_medicines_en.pdf
 - Chris Fonteijn, Ilan Akker and Wolf Sauter. ACM Working Paper Reconciling competition and IP law: the case of patented pharmaceuticals and dominance abuse Chris Fonteijn, Ilan Akker and Wolf Sauter. <https://www.acm.nl/sites/default/files/documents/2018-03/mededingingsrecht-ook-van-toepassing-op-medicijnen-onder-patent-2018-03-07.pdf>.
- 115 Global Forum for Health Research 2006. Monitoring Financial Flows for Health Research 2005: Behind the Global Numbers. D. Light, Chapter 3: Basic research funds to discover important new drugs: who contributes how much? http://announcementsfiles.cohred.org/gfhr_pub/assoc/s14881e/s14881e.pdf.
- 116 A. DiMasi et al. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 47 (2016) 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- 117 V. Prasad et al. Research Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1569–1575. doi:10.1001/jamainternmed.2017.3601.
- 118 Original Article Demythologizing the high costs of pharmaceutical research Donald W. Light and Rebecca Warburton. 2011 *The London School of Economics and Political Science. BioSocieties* 1–17 www.palgrave-journals.com/biosoc/; www.pharmamyths.net/files/Biosocieties_2011_Myths_of_High_Drug_Research_Costs.pdf.
- 119 Lazonick et al. US Pharma's Financialized Business Model. Institute for New Economic Thinking. Working paper No. 60. July 13, 2017. http://www.isigrowth.eu/wp-content/uploads/2017/06/working_paper_2017_13.pdf.
- 120 <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P8-TA-2017-0061&language=EN&ring=A8-2017-0040> ; Points 9, 58 et 77.
- 121 The United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report. Promoting innovation and access to health technologies. September 2016. 4. Governance, Accountability and Transparency, 4.3. Recommendations. https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/596fed6d914e6b24d15ce26/1500507506991/50923+-+HLP+Report+-+ENGLISH+-+web_v3.pdf.
- 122 Overall programme review of the global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. Report of the review panel. November 2017. <http://www.who.int/medicines/areas/policy/GSPA-PHI3011rev.pdf?ua=1>
- 123 <https://www.deblock.belgium.be/sites/default/files/articles/20150727%20Pacte%20d%27avenir.pdf>.
- 124 Beate Wieseler, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). How and on whose behalf, should the "added therapeutic value" of a new drug be assessed." *Pilule d'Or Prescrire* 2011. <http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/WieselerENPiluleOrPrescrire2011.pdf>.
- 125 - J. Van Luijn et al. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 63:2 159–162. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02812.x [50 %,

- ne tient pas compte des médicaments pour lesquels aucune autre solution n'existe].
- N. Goldberg ea. Availability of Comparative Efficacy Data at the Time of Drug Approval in the United States. *Journal American Medical Association*, May 4, 2011—Vol 305, No. 17. [70 %, pourcentage après l'exclusion des médicaments orphelins et des médicaments pour lesquels aucun autre traitement n'existe ; échantillon total – 51 %].
- 126 C. Gerardi ea. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology* 2018;0:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000005561.
- 127 - C. Sorensen ea. Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals. *British Medical Journal* 2011;343:d4849.
- H. Naci ea. Raising the bar for market authorisation of new drugs. *British Medical Journal* 2012; 345 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4261>.
- 128 Voir les références 125 et 126.
- 129 European Medicines Agency. Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available. November 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001222.jsp&mid=
- 130 WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. Use of placebo, punt 33. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 131 L'ajout, par l'EMA, d'un 4e critère pour l'évaluation des médicaments apparaît dans ce rapport récent sur le budget de l'EMA, RAPPORT concernant la décharge sur l'exécution du budget de l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2016 (2017/2154(DEC)) Commission du contrôle budgétaire, point 19. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P8-TA-2018-0150+0+DOC+XML+V0//FR>
- 132 Les autorités de réglementation de l'Europe, des États-Unis et du Japon cherchent à fixer des directives communes avec l'industrie au sein du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). <http://www.ich.org>.
- 133 http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf.
- 134 <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html> & http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/citizens_summary_nl.pdf.
- 135 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/HTML/?uri=CELEX:12008E102&from=EN>.
- 136 - Chris Fonteijn, Ilan Akker and Wolf Sauter. ACM Working Paper: Reconciling competition and IP law: the case of patented pharmaceuticals and dominance abuse, 08-03-2018. <https://www.acm.nl/nl/node/16551>.
- Marcel Canoy and Jan Tichem. Lower drug prices can improve innovation. Authority for Consumers & Markets. <https://www.acm.nl/en/publications/lower-drug-prices-can-improve-innovation>.
- 137 Voir référence 136.
- 138 Tito Fojo ea. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1225–36. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570.
- 139 http://europa.eu/rapid/press-release_IP-17-1323_en.htm ; http://www.beuc.eu/publications/beuc-web-2017-021_access_to_medicines-commission_investigation_into_aspen_pharma.pdf ; <https://www.test-achats.be/action/espace-presse/communiqués-de-presse/2017/aspen>.
- 140 <https://www.test-achats.be/action/espace-presse/communiqués-de-presse/2016/aspen>.
- 141 <https://www.test-achats.be/action/espace-presse/communiqués-de-presse/2014/avastin>.
- 142 http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_rub=662&id_article=3067&lang=fr.
- 143 <https://www.acm.nl/nl/organisatie/missie-en-strategie/onze-agenda/acm-agenda-2018-2019>.
- 144 <https://www.acm.nl/nl/publicaties/acm-start-sectoronderzoek-reumagenesmiddelen>.
- 145 Copenhagen Economics. (2018). Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe. Final Report.
- 146 Lepage-Nefkens, I., Gerkens, S., Vinck, I., Piérart, J., Hulstaert, F., & Farfan-Portet, M.-I. (2013). Freins et leviers à l'adoption de médicaments biosimilaires en Belgique. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).
- 147 De Block, M. Inscription de médicaments biosimilaires dans le formulaire thérapeutique (FT) par le Comité Médico-Pharmaceutique (CMP) en exécution de la législation sur les marchés publics. Circulaire aux gestionnaires d'hôpitaux, comités médico-Pharmaceutiques et pharmaciens hospitaliers (2016)
- 148 La quantité moyenne d'un médicament nécessaire pour traiter durant 1 jour un patient adulte.
- 149 Daems, J. (2018, février). Remboursabilité des spécialités biosimilaires et Convention sur « la relance des médicaments biosimilaires en Belgique » Présenté lors du symposium sur les médicaments biologiques en Belgique, Bruxelles. Consulté de https://www.afmps.be/sites/default/files/content/joel_dams.pdf
- 150 L'accord national medico-mutualiste 2018-2019 (12/2017).
- 151 Barbier, L (8/2/2018). Médicaments biosimilaires en Belgique. Perspective de la rhumatologie. Symposium de l' AFMPS Médicaments biologiques en Belgique. Bruxelles https://www.afmps.be/sites/default/files/content/4-barbier_fr_-2.pdf.
- 152 Elfi De Weerd. Drug shortages. Doctoral thesis in Biomedical Sciences, KU Leuven, 2018.
- 153 <http://www.cbip.be/fr/chapters/13?matches=Tedivax&frag=18432>.
- 154 25 MARS 1964. - Loi sur les médicaments. Art. 6. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1964032530&table_name=loi.
- 155 Dossier Kom op tegen Kanker. Welke onderzoeken en medicatie moeten mensen met kanker zelf betalen? <http://www>.

- komoptegenkanker.be/sites/kotk/files/dossier_onderzoeken_en_medicatie.pdf.
- 156 Buckner, J. C., Shaw, E. G., Pugh, S. L., Chakravarti, A., Gilbert, M. R., Barger, G. R., ... Curran, W. J. (2016). Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1344–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>.
- 157 <https://www.wsj.com/articles/cancer-drug-price-rises-1400-with-no-generic-to-challenge-it-1514203201>.
- 158 <http://www.komoptegenkanker.be/nieuws/pcv-chemotherapie-bij-laaggradige-hersentumoren-beter-terugbetaald>.
- 159 Pantziarka, P., Bouche, G., Sukhatme, V., Meheus, L., Rooman, I., & Sukhatme, V. P. (2016). Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Propranolol as an anti-cancer agent. *ecancermedicalscience*, 10. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.680>.
- 160 Pantziarka, P., Bouche, G., Meheus, L., Sukhatme, V., & Sukhatme, V. P. (2015). Repurposing drugs in your medicine cabinet: untapped opportunities for cancer therapy? *Future Oncology*, 11(2), 181–184. <https://doi.org/10.2217/fo.14.244>.
- 161 Bertolini, F., Sukhatme, V. P., & Bouche, G. (2015). Drug repurposing in oncology? patient and health systems opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(12), 732–742. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.169>.
- 162 Anticancer Fund. (z.d.). Repurposing drugs for cancer treatment: unlocking the potential. Geraadpleegd van http://www.anticancerfund.org/sites/default/files/anticancer_fund_repurposing_paper_email_1.pdf.
- 163 Vannieuwenhuysen, C., Slegers, P., Neyt, M., Hulstaert, F., Stordeur, S., Cleemput, I., & Vinck, I. (2015). Pistes pour mieux encadrer l'usage off-label des médicaments. (No. KCE Report 252As). Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.
- 164 <https://www.amrc.org.uk/Blog/facilitating-adoption-of-off-patent-repurposed-medicines-into-nhs-clinical-practice>.

