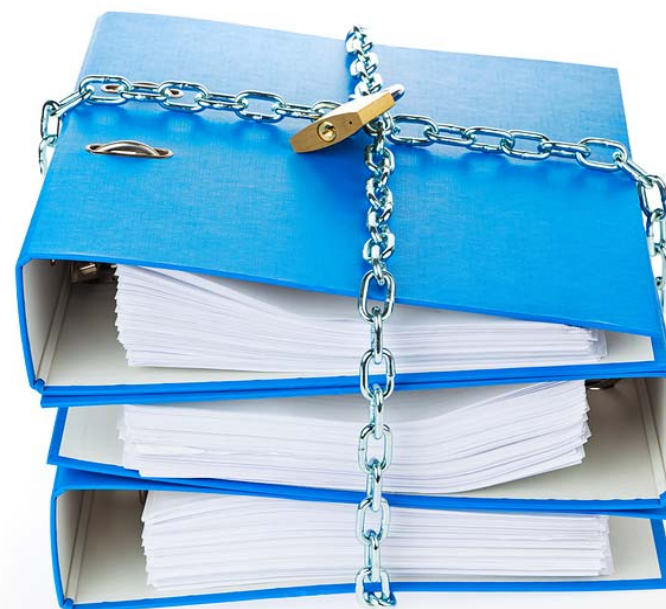


SYNTHÈSE

PISTES POUR AMÉLIORER LE SYSTÈME BELGE DE CONVENTIONS ARTICLE 81



SYNTHÈSE

PISTES POUR AMÉLIORER LE SYSTÈME BELGE DE CONVENTIONS ARTICLE 81

SOPHIE GERKENS, MATTIAS NEYT, LORENA SAN MIGUEL, IRM VINCK, NANCY THIRY, IRINA CLEEMPUT



■ PRÉFACE

Le rapport qui vous est présenté ici porte sur une disposition légale dont le nom est d'une neutralité désarmante : Article 81. De quoi s'agit-il ? D'améliorer l'accès des patients à des médicaments innovants qui représentent pour eux un éventuel espoir de guérison ou, du moins, la perspective d'une amélioration de leur qualité de vie. Le terme 'éventuel' signale qu'il persiste encore des incertitudes, mais la procédure article 81 sert précisément à tenter de gérer ces incertitudes tout en ouvrant déjà un accès temporaire à ces médicaments. Un objectif de toute évidence louable pour une formule qui devait, au départ, être avantageuse pour tout le monde : les patients, les firmes pharmaceutiques et l'assurance maladie – autrement dit, la société.

Cette formule par 'conventions art.81' permet d'ouvrir le remboursement en le liant à certaines conditions en termes financiers (comme des réductions confidentielles de prix), de résultats ou de collecte de données supplémentaires. Mais l'avantage attendu à court terme ne risque-t-il pas de s'amenuiser sur le long terme si les contrats sont quasi automatiquement reconduits, si la formule est étendue à des situations initialement non prévues, ou si elle est multipliée dans beaucoup d'autres pays ? Surtout compte tenu de la confidentialité de ces accords, qui rend le système de plus en plus opaque au cours du temps.

En effet, l'accès aux annexes confidentielles des conventions article 81 est interdit en vertu d'une disposition légale. Nous avons donc dû mobiliser un peu de créativité supplémentaire pour scruter l'usage de ces conventions sous différents angles et ainsi mener à bien la mission d'analyse qui nous avait été confiée. Et de là, nous avons pu distiller une série de recommandations pour un usage plus judicieux.

Si l'article 81 veut vraiment mériter son appellation de managed entry agreement – terme consacré dans la littérature scientifique internationale –, il faudra sans doute aussi renforcer les capacités 'managériales' du payeur public... Car on a beau s'entourer de toutes les conditions possibles et imaginables pour gérer les incertitudes, si on manque de moyens pour les faire respecter, il n'y aura in fine qu'une seule certitude : le risque financier retombe sur l'assurance maladie, et le patient reste bien trop longtemps exposé au risque clinique. Et on passe donc carrément à côté du but.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ MESSAGES CLÉS

- Le but premier des accords de Managed Entry Agreements (MEA) tels que les conventions art.81 est de permettre l'accès à de nouveaux médicaments innovants, malgré la présence de certaines incertitudes non encore résolues autour du produit, et de lever ces incertitudes au cours de la durée de l'accord. Mais ces accords sont également de plus en plus souvent utilisés dans le but de négocier de manière confidentielle des réductions sur le prix de produits très chers.
- Même si les accords MEA ont été présentés au départ comme des situations win-win, force est de constater que leurs bénéfices aujourd'hui sont clairs pour le monde pharmaceutique mais le sont de moins en moins pour les payeurs publics, surtout à long terme.
- La confidentialité du système actuel permet à l'industrie pharmaceutique de ne pas réduire le prix public d'un produit dans le pays où la convention est signée, et donc de ne pas mettre en péril ses négociations de prix dans les autres pays. Mais pour les pouvoirs publics, à l'inverse, cette confidentialité rend le système d'external reference pricing inopérant puisqu'elle maintient l'ignorance sur les prix réellement pratiqués dans les autres pays. Par ailleurs, la généralisation du système au niveau international risque de pérenniser le vrai problème, à savoir la fixation au départ de prix publics à un niveau qui n'est pas justifié de manière transparente.
- En Belgique, la génération de données probantes n'est pas toujours à la hauteur des attentes, à tel point que les évaluations des nouvelles demandes de remboursement qui y font suite doivent souvent se baser sur des données fort similaires à celles introduites 3-4 ans auparavant.
- Au niveau international, on observe que les données cliniques collectées durant ces accords ne sont pas toujours publiées. Ces informations (dont on peut estimer qu'elles sont en partie financées par les moyens publics) ne devraient jamais être considérées comme confidentielles.
- Une collaboration internationale pourrait offrir une série d'avantages, tant pour négocier des prix acceptables que pour obtenir des données satisfaisantes.
- Le recours aux conventions art.81 devrait rester exceptionnel. Elles devraient être limitées à des cas bien spécifiques où elles représentent un avantage certain.
- Les recommandations contenues dans ce rapport visent à aider les décideurs politiques à optimiser le système actuel.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	MESSAGES CLÉS.....	2
■	SYNTHÈSE	3
1.	CONTEXTE	4
2.	LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU REMBOURSEMENT D'UN MÉDICAMENT EN BELGIQUE.....	5
3.	COMMENT AMÉLIORER LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU PROCESSUS ?	8
3.1.	METTRE EN PLACE UN SYSTÈME D'HORIZON SCANNING EUROPÉEN.....	8
3.2.	AMÉLIORATIONS POSSIBLES AU NIVEAU DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS	8
3.2.1.	Structurer et standardiser les données probantes fournies dans le dossier initial de demande de remboursement.....	8
3.2.2.	Rendre le rapport d'évaluation de la CRM plus explicite	8
3.3.	AMÉLIORATIONS POSSIBLES AU NIVEAU DES PROCÉDURES DE CONVENTION ART. 81.....	11
3.3.1.	Limiter les critères d'éligibilité pour une procédure de convention	11
3.3.2.	Mieux identifier les produits sous convention	12
3.4.	AMÉLIORATIONS POSSIBLES AU NIVEAU DES TYPES DE CONVENTIONS ET MÉCANISMES DE COMPENSATION	13
3.4.1.	Lier le type de convention aux incertitudes/problèmes identifiés par la CRM	13
3.4.2.	Réserver les conventions liées à la génération de données probantes à certains cas particuliers.....	19
3.4.3.	Négocier les prix sur des bases justifiées.....	21
3.4.4.	Évaluer les conventions en cours et limiter les renouvellements	22
4.	CONCLUSION	23



1. CONTEXTE

Dans une société qui se donne comme objectif d'offrir à chacun les meilleurs soins, l'accès rapide à de nouveaux médicaments potentiellement bénéfiques est souvent considéré comme une nécessité. Pour certains patients, c'est aussi un espoir de survie, voire de guérison. Les prix demandés pour ces médicaments sont cependant de plus en plus élevés alors que nos ressources sont forcément limitées. Dans un système comme le nôtre, financé par la collectivité, une précaution préalable s'impose donc avant d'accorder le remboursement d'un nouveau traitement (quel qu'il soit) : la firme pharmaceutique doit fournir la preuve de son efficacité, de l'absence d'effets secondaires trop importants, de l'adéquation entre le coût pour l'assurance maladie et la valeur thérapeutique du produit et, si revendiqué, de sa valeur ajoutée par rapport aux alternatives existantes.

Toutefois, lorsqu'une demande de remboursement est introduite pour un nouveau médicament, les firmes pharmaceutiques ne disposent pas toujours de données suffisantes prouvant son efficacité clinique et/ou son rapport coût-efficacité. Ces paramètres majeurs ne peuvent donc pas être évalués avec précision. Pour remédier à ce problème sans trop retarder l'accès des patients à des médicaments parfois très attendus, les autorités publiques et l'industrie ont mis en place, de commun accord et dans la plupart des pays, des mécanismes de remboursement alternatifs appelés *managed entry agreements* (MEA). Pendant le temps que court l'accord MEA, le médicament bénéficie d'un remboursement temporaire ; la décision définitive de remboursement n'a lieu qu'à la fin de l'accord, sur la base des preuves, en principe alors disponibles. Il est également possible que les firmes pharmaceutiques consentent pendant ce temps des ristournes, parfois importantes – mais strictement confidentielles – sur son prix.

En Belgique, de tels accords formels sont possibles depuis 2010 sous la forme de conventions conclues entre les firmes pharmaceutiques et le Ministre des Affaires Sociales: les conventions dites « **article 81** » (ou 81bis)^a.

Ces conventions – ou du moins leurs annexes contenant les données chiffrées telles que les ristournes consenties – revêtent un caractère confidentiel, qui a récemment été renforcé par une loi entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2016. Ceci est un atout essentiel aux yeux des firmes pharmaceutiques car il leur permet de garder 'officiellement' le prix facial (*public price*, hors ristournes confidentielles) du médicament en question. Un détail qui a son importance quand on sait que les prix font l'objet de négociations pays par pays, et que chacun se base sur ce prix public dans les autres pays pour déterminer ce qu'il est prêt à payer (*external reference pricing*).

Environ 6 ans après l'introduction de la procédure art. 81, il a été demandé au KCE, sur proposition de *Kom op tegen Kanker* et de Test-Santé, d'évaluer ce système de convention et d'identifier des pistes pour améliorer ses différentes phases. Étant donné le caractère confidentiel des annexes spécifiques de ces conventions, nous avons basé notre analyse sur les éléments d'information publiquement disponibles. Les détails et les données chiffrées des mécanismes de compensation figurant dans les annexes des conventions (p.ex. les ristournes consenties, les plafonds budgétaires, etc.) n'ont donc pas pu être utilisés (ni directement, ni indirectement).

Recommandation préliminaire

- **Il doit être possible de faire évaluer le système de conventions art. 81 établi par un organisme indépendant, de manière à pouvoir l'améliorer constamment. Pour ce faire, l'accès aux détails de ces conventions devrait être rendu possible sous strictes conditions de confidentialité et d'anonymat des données analysées. Les résultats de ces analyses devraient pouvoir être publiés de manière agrégée dans le respect du caractère confidentiel et anonyme de ces données.**

^a Les différences entre les conventions art.81 et art.81 bis sont expliquées succinctement au point 2 et en détail dans le rapport scientifique. Dans cette

synthèse, nous utiliserons globalement le terme « art.81 » (sauf quand il est nécessaire de marquer les différences entre les deux formes)



2. LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU REMBOURSEMENT D'UN MÉDICAMENT EN BELGIQUE

Les demandes de remboursement d'un médicament sont généralement introduites par la firme pharmaceutique auprès de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) de l'INAMI. La CRM doit alors examiner ces dossiers en décrets des délais précis (voir ci-dessous) et formuler des propositions pour le Ministre des Affaires sociales, en charge de la décision finale.

La CRM comprend 28 membres représentant les mutualités (8), les médecins (4), les pharmaciens (3), le monde académique (7), les firmes pharmaceutiques (2), le gouvernement (3) et l'INAMI (1).

Encadré 1 – Les 5 critères sur lesquels la CRM évalue la demande de remboursement

- La valeur thérapeutique, qui englobe une évaluation de l'efficacité, des effets indésirables, de l'utilité, de l'applicabilité et du confort d'utilisation du produit ;
- Le prix de la spécialité et la base de remboursement proposée par le demandeur (ce prix ne peut dépasser la limite maximale qui est fixée par le Ministère des Affaires économiques) ;
- L'intérêt de la spécialité dans la pratique médicale en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux ;
- L'incidence budgétaire pour l'assurance maladie ;
- Le rapport entre le coût pour l'assurance maladie et la valeur thérapeutique du produit.

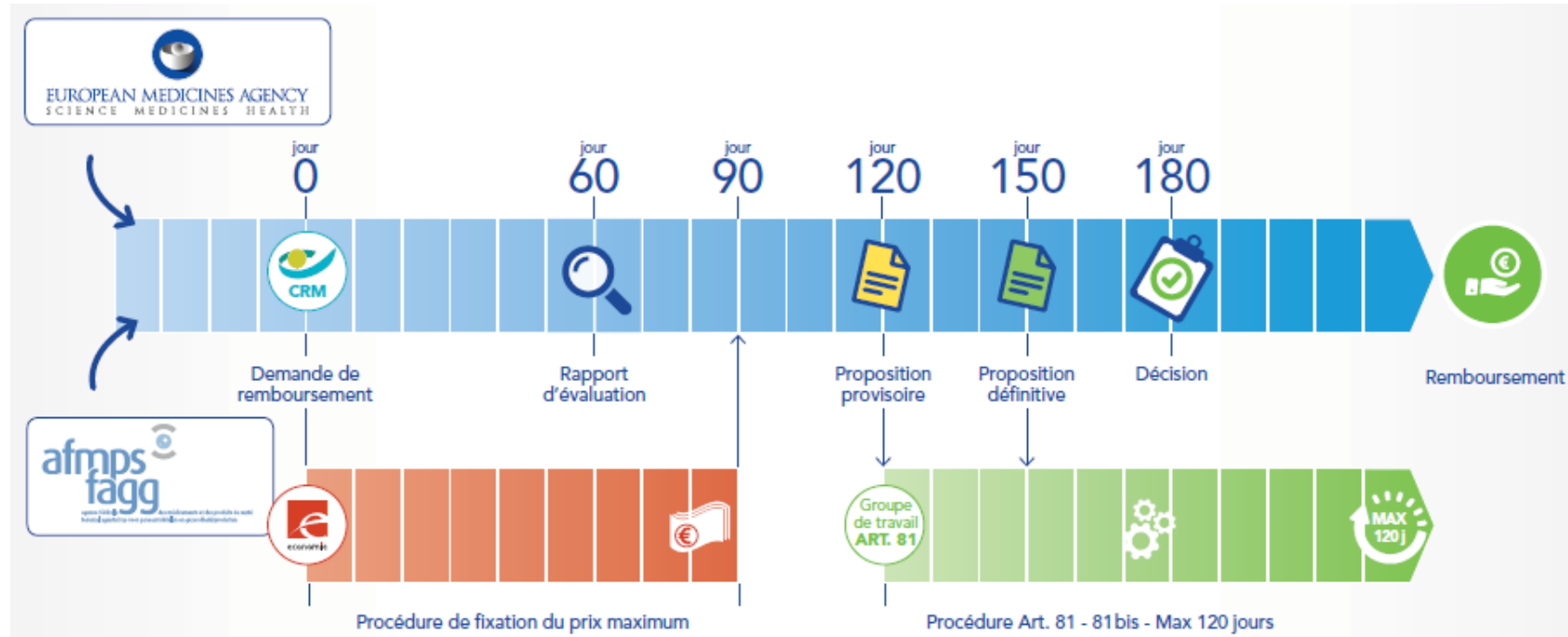
Les demandes de remboursement du médicament peuvent se faire dans l'une des trois **classes de plus-value** suivantes :

- Classe 1: si la firme revendique une plus-value thérapeutique pour sa spécialité par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.
- Classe 2: si la firme ne revendique pas de plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.
- Classe 3: pour les médicaments génériques et les copies.

Pour les spécialités de Classe 1, l'enjeu est donc la reconnaissance d'une plus-value thérapeutique par la CRM. C'est à la firme d'apporter la preuve de cette plus-value en fournissant des données scientifiques à la CRM. Celle-ci reconnaît la plus-value thérapeutique si elle estime que l'impact du produit est suffisamment démontré, par rapport au standard reconnu pour la même indication (le produit de référence), sur la **mortalité**, la **morbidity** ou la **qualité de vie**. Si c'est le cas, le produit obtient alors un prix supérieur à celui du produit de référence, chiffré en fonction de l'importance de la plus-value.



Figure 1 – Les étapes du remboursement



Dans la procédure classique, les étapes sont les suivantes :

- La firme pharmaceutique introduit une demande de remboursement pour un médicament au **jour 0**.
- Un premier **rapport d'évaluation** réalisé par un expert interne ou externe à l'INAMI en concertation avec la CRM, doit être transmis au plus tard au **jour 60**. La firme a la possibilité de réagir sur le contenu de ce rapport.
- Une **proposition de remboursement définitive et motivée de la CRM** doit être transmise au plus tard le **jour 150**, mais si la CRM

s'écarte de la proposition de remboursement initialement demandée par la firme, elle doit d'abord émettre une **proposition provisoire** motivée avant le **jour 120**, pour laisser à la firme la possibilité de contre-argumenter.

- Au **jour 150**, la proposition définitive motivée doit être **acceptée par la CRM aux 2/3 des votes**, sinon il n'y a pas de proposition.
- Le Ministre doit prendre sa décision dans les 30 jours, c'est-à-dire pour le **jour 180**. Il n'est pas tenu de suivre l'avis de la CRM et peut s'en écarter pour des raisons budgétaires ou sociales.



- Si la firme soumissionnaire ne reçoit pas l'avis dans les délais impartis, la demande de remboursement est **automatiquement acceptée** sur base de la dernière proposition de la firme pharmaceutique.
- En parallèle, des négociations se déroulent au **SPF des Affaires économiques** pour déterminer le prix maximum qui pourra être demandé pour le produit. Cette négociation prend au maximum **90 jours**. Elle est **indépendante de la négociation de remboursement**.

La procédure de mise sous convention art.81 :

Au cours de la procédure, la firme peut demander une **mise sous convention** dans 2 situations :

- s'il n'y a pas eu de proposition définitive motivée au jour 150 (= pas de proposition > **procédure art. 81**)
- si la CRM propose directement une procédure de mise sous convention, ce qui peut se faire dès le jour 120. C'est alors une **procédure art. 81 bis**.

Dans les deux cas, c'est la firme qui doit formuler la demande. Il faut également noter qu'avant juillet 2014, la firme avait également la possibilité de conclure une convention si la CRM avait formulé un avis négatif de remboursement (« pas de remboursement ») dans sa proposition définitive.

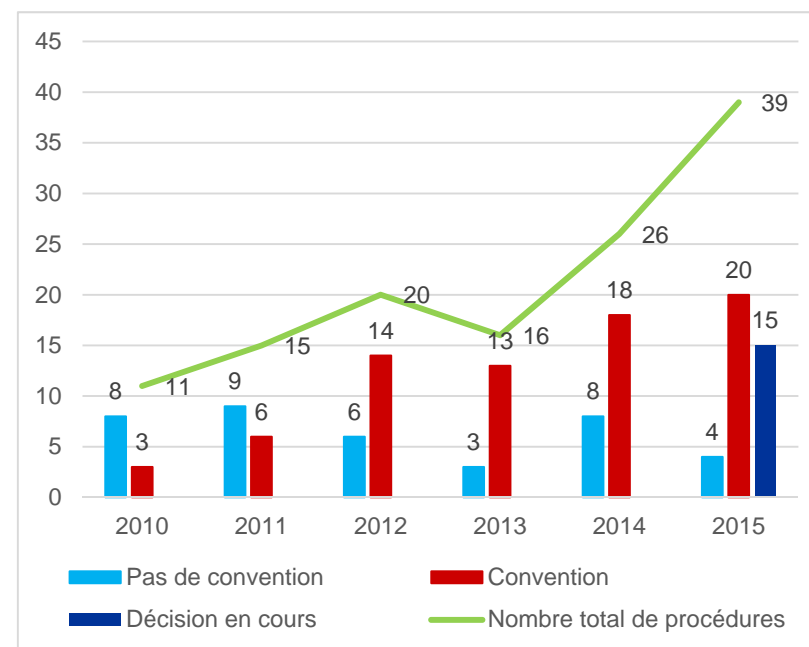
La négociation des conventions art 81 n'est autorisée que pour certaines catégories de produits pharmaceutiques :

- les médicaments orphelins ;
- les médicaments pour lesquels une Classe 1 a été demandée (càd si le demandeur revendique une plus-value thérapeutique) ;
- les médicaments dans une nouvelle indication pour laquelle il existe un « besoin thérapeutique ou sociétal » ;
- les médicaments (de Classe 1 ou 2) dont le produit de référence est sous convention.

(Pour les conventions art.81 bis, cette liste est légèrement différente.)

Durant la période couverte par notre analyse (càd depuis l'introduction du système en janvier 2010, jusqu'au 25 novembre 2015), 127 procédures art. 81 ont été lancées. Le 25 novembre 2015, 74 procédures avaient abouti à une convention. Il est à noter que le nombre de conventions art. 81 augmente régulièrement au fil des années (voir figure 2). La plupart concernent des médicaments anticancéreux (34%), anticoagulants (14%), antiviraux (9%) et immunosuppresseurs (9%).

Figure 2 – Nombre (par an) de demandes de mise sous convention entre 2010 et le 25 novembre 2015



Basé sur la date de suspension de la procédure classique

Pour une description plus détaillée du système belge, le lecteur peut se reporter au rapport scientifique.



3. COMMENT AMÉLIORER LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU PROCESSUS ?

3.1. Mettre en place un système d'*Horizon Scanning* européen

L'*Horizon Scanning* est un exercice qui consiste à scruter (scanning) l'arrivée imminente de produits qui pourraient avoir un impact important sur le système de santé d'un pays, tant sur le plan clinique que budgétaire. Il permet aux décideurs d'évaluer dans quelle mesure un nouveau médicament est réellement unique en termes de plus-value thérapeutique ou si d'autres produits similaires vont être disponibles bientôt. Ceci contribue à rééquilibrer les négociations entre autorités publiques et firmes pharmaceutiques.

Une initiative conjointe d'*Horizon Scanning* est actuellement en cours de mise en place par les Pays-Bas, la Belgique, le Grand-Duché de Luxembourg et l'Autriche (BeNeLuxA Collaboration). Dans ce cadre, le KCE a mené une étude sur les manières de réaliser au mieux cet horizon scanning (voir le rapport KCE 283). Le KCE propose la création d'une «unité Horizon Scanning» centrale commune à tous les participants. Cette unité devrait analyser un large éventail de sources (par exemple, la littérature scientifique, les rapports des organismes de réglementation, les nouvelles financières, les articles de presse, etc.) et mettre en place une base de données accessible aux experts 'horizon scanning' des pays participant à la collaboration. Cette base de données devrait contenir des informations sur tous les produits pharmaceutiques nouveaux ou émergents dans un horizon de temps déterminé. En dehors des sources publiques, les données fournies par l'industrie pourront être utilisées pour vérification.

En Belgique, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) possède déjà certaines de ces informations via les activités d'horizon scanning effectuée au niveau européen par l'EMA (European Medicines Agency). Cependant, en raison de restrictions légales, l'AFMPS ne peut partager ces informations avec d'autres organismes. Il faut aussi

noter que l'AFMPS est membre du réseau européen d'agences nationales pour l'innovation (« European Innovation offices network) dont l'objectif est d'identifier en temps opportun (par exemple dans les hôpitaux, les petites et moyennes entreprises, ou encore les start-ups) des médicaments innovants prometteurs pour des besoins médicaux non rencontrés et de soutenir et faciliter l'accès au marché de ces médicaments.

3.2. Améliorations possibles au niveau de la Commission de Remboursement des Médicaments

3.2.1. Structurer et standardiser les données probantes fournies dans le dossier initial de demande de remboursement

Le dossier introduit par le demandeur comprend les différents éléments qui doivent être évalués par l'expert de l'INAMI en concertation avec la CRM endéans un délai de 60 jours : études cliniques, incidences budgétaires et, pour les demandes de Classe 1, évaluations économiques. Nous avons pu observer que ces données sont souvent délivrées sous la forme d'une imposante pile de documents sans qu'il soit établi de classement entre les différents types d'informations qu'elles contiennent. Pour aider l'expert de l'INAMI à préparer son évaluation, il serait utile de mettre en place des exigences plus précises sur la présentation de ce dossier, notamment en améliorant la structure (template) du dossier de soumission.

3.2.2. Rendre le rapport d'évaluation de la CRM plus explicite

Le rapport reprenant la proposition motivée définitive émise par la CRM (ou à défaut les versions précédentes : proposition provisoire ou rapport d'évaluation) devrait servir de base aux discussions d'une éventuelle convention art. 81. Il est donc nécessaire de s'assurer que les **problèmes** et les **incertitudes** identifiés par la CRM soient explicitement mentionnés dans les différentes versions successives de ce document, en établissant **une distinction claire** entre les deux (voir encadré ci-dessous), car cela influence le choix du type de convention qui devra être conclu. De même, le **niveau d'importance** (majeur ou mineur) de ces problèmes ou incertitudes doit également être mentionné, car si une incertitude est considérée comme majeure, il sera nécessaire d'exiger de nouvelles données probantes pour la lever. **Un guide identifiant les différents problèmes et incertitudes le**



plus souvent rencontrés peut être utile pour aider à systématiser cette étape. Nous en proposons un dans le rapport scientifique.

Encadré 2 – Problème ou incertitude ?

Dans le jargon des accords MEA, il est souvent fait référence à des « incertitudes », un terme qui sous-entend qu'il s'agit de points d'interrogation auxquels pourrait répondre la fourniture d'informations complémentaires. Nous sommes d'avis que ces incertitudes doivent être distinguées des « problèmes » (*issues*), pour lesquels une solution ne pourra probablement pas être apportée par des études complémentaires.

Exemples d'incertitudes :

- Preuves manquantes de l'efficacité d'un traitement (p.ex. parce que les études fournies ne sont pas d'assez bonne qualité) ;
- Manque de données au sujet des effets à long terme ;
- Manque de données sur la population éligible pour le traitement

Exemples de problèmes :

- La CRM refuse de reconnaître une plus-value thérapeutique et le prix demandé est plus élevé que celui du standard reconnu ;
- Le prix demandé est considéré comme trop élevé (p.ex. sur la base du rapport coût-efficacité).

Pour les médicaments qui ont fait l'objet d'une **autorisation de mise sur le marché conditionnelle**^b de l'EMA, il existe déjà une demande de données scientifiques supplémentaires. Il est alors nécessaire d'examiner dans quelle mesure ces conditions ont été rencontrées, et quelles sont les incertitudes qui persistent.

^b Cette autorisation de mise sur le marché conditionnelle concerne des médicaments pour lesquels l'évaluation n'a pas pu être complètement réalisée en raison d'incertitudes persistantes (nécessité d'études complémentaires) et ne peut être accordée que dans les conditions suivantes: les données accumulées sur le médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice/ risque favorable; le médicament répond à

Enfin, les conclusions de l'EMA et / ou de l'AFMPS au sujet des avantages et des risques du médicament, publiées dans le « **rapport européen public d'évaluation (EPAR)** » doivent également être pris en considération dans cette discussion.

Nous avons également identifié un certain nombre de points spécifiques supplémentaires qui devraient figurer clairement dans les différents rapports de la CRM :

- **Une vue d'ensemble des comparateurs appropriés** pour les analyses économiques, c'est-à-dire les alternatives les plus coût-efficaces disponibles sur le marché. Nous avons en effet observé que les comparateurs pris en compte dans les évaluations ne sont pas toujours les plus appropriés, parfois malgré des demandes répétées des experts. Les alternatives non médicamenteuses et les médicaments génériques ne doivent pas être exclus de ces comparateurs possibles ; les produits prescrits *off-label* devraient également pouvoir être pris en compte s'il existe des données probantes sur leur sécurité et leur efficacité.

Le choix du comparateur devrait toujours être justifié par la CRM et les comparaisons indirectes ne devraient être autorisées que dans certaines circonstances spécifiques^c.

- **La classe de plus-value telle que reconnue par la CRM** : en cas de demande de Classe 1, le groupe de travail (voir plus loin) qui négocie les conventions art. 81 doit être capable de discerner si la CRM a considéré qu'il y avait suffisamment de preuves pour reconnaître (ou pas) la plus-value thérapeutique revendiquée par la firme, et sur la base de quels arguments, ou si elle a estimé qu'il persistait des incertitudes. Le groupe de travail doit également être en mesure d'apprécier s'il s'agit de réelles innovations ou d'améliorations marginales du produit.

des besoins médicaux non satisfaits; l'avantage pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques liés aux besoins de données supplémentaires; et on estime que la firme sera sans doute en mesure de fournir des données complètes.

^c Voir KCE report 183 : Recommandations belges pour les évaluations économiques et les analyses d'impact budgétaire (deuxième édition)



Nous avons pu observer que dans certains cas, malgré un signalement clair de l'absence de plus-value thérapeutique en début de processus, le rapport final suggère de conclure une convention art. 81 bis sans mentionner que la plus-value thérapeutique n'est pas reconnue.

- **Une évaluation économique pour les demandes d'extension d'indication** : actuellement, les analyses économiques ne sont pas requises en cas de demande d'extension d'indication. Pourtant, le rapport coût-efficacité pour une nouvelle indication peut être totalement différent de celui de l'indication originale pour laquelle un remboursement existe déjà. Nous sommes donc d'avis que les cinq critères d'évaluation (voir encadré 1) doivent à nouveau être pris intégralement en considération en cas de demande d'extension d'indication.
- **Une évaluation économique pour les médicaments orphelins** : Dans le cas des médicaments orphelins, seuls les quatre premiers critères d'évaluation sont pris en compte, l'analyse économique n'étant pas exigée. Or, même si leur rapport coût-efficacité est souvent très élevé, nous sommes d'avis qu'il doit néanmoins y avoir une évaluation économique pour documenter la décision de remboursement.

Recommandations au sujet de la procédure d'évaluation par la CRM

- **Parmi les éléments contextuels à prendre en considération dans les négociations, un registre comprenant les molécules qui seront bientôt disponibles serait utile. Il devrait être basé sur un Horizon Scanning réalisé de préférence à l'échelle européenne.**
- **Les dossiers de demande de remboursement devraient satisfaire à des exigences plus strictes, notamment en améliorant la structure du template du dossier de soumission. Une des conditions de recevabilité devrait être que le demandeur fournisse une liste exhaustive des études terminées, en cours et arrêtées prématurément. Cette liste devrait être classée en fonction du type d'étude (méta-analyse, RCT, revue, étude observationnelle, etc.) et de son statut (terminées, en cours, arrêtées prématurément et pour quelle raison, etc.).**

- **Un dossier qui ne rencontre pas ces exigences ne devrait pas être déclaré recevable.**
- **Les rapports successifs de la CRM (rapports d'évaluation, proposition provisoire, proposition définitive) devraient inclure des chapitres spécifiques portant sur :*
 - **Une description des problèmes et des incertitudes, de même qu'une estimation de leur importance (de majeure à mineure). Nous recommandons de développer un guide pour cette description (voir Tableau 12 du rapport scientifique) ;**
 - **Un résumé des avantages et des risques du médicament publiés dans le « rapport européen public d'évaluation (EPAR) ».**
 - **Un aperçu des données scientifiques supplémentaires exigées en cas d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.**
 - **Une vue d'ensemble des comparateurs appropriés, y compris les alternatives génériques et les produits en usage off-label sur la base de données probantes ;**
 - **Une déclaration claire de la classe de plus-value reconnue par la CRM. Pour les produits de Classe 1, les arguments sur lesquels se base l'acceptation ou le refus de cette classification devraient être clairement mentionnés.****
- **Pour les extensions d'indications et pour les médicaments orphelins, les cinq critères d'évaluation devraient être pris en considération (voir encadré 1).**

**Cette liste d'éléments recommandés ne signifie pas que ces éléments n'étaient pas déjà disponibles dans certains rapports. En effet, nous avons constaté une réelle amélioration sur ce plan au fil des années, en particulier pour les conventions art. 81bis.*



3.3. Améliorations possibles au niveau des procédures de convention art. 81

S'il est décidé de demander une convention art. 81 pour un produit, la négociation est transférée au **groupe de travail « art.81 »** dont la composition est définie par la loi. Contrairement à la CRM, la représentation des médecins et des pharmaciens n'y est pas prévue.

Figure 3 – Composition actuelle du groupe de travail « art.81 »



* C'est entre ces parties qu'est signée la convention.

Contrairement à ce qui se passe à la CRM, le groupe de travail ne procède pas par vote. La décision finale de conclure ou non une convention se joue entre le soumissionnaire et le Ministre des Affaires sociales, avec l'accord du Ministre du Budget. Toutefois, ils ne peuvent pas dévier du texte de la proposition du groupe de travail.

3.3.1. Limiter les critères d'éligibilité pour une procédure de convention

Les procédures, les limites temporelles et les conditions des conventions sont décrits dans les articles 81 et suivants de l'Arrêté royal du 21 décembre 2001.

Il nous semble important de souligner, à ce stade, que les conventions art. 81 devraient rester **des exceptions** au système transparent d'accès au remboursement et que certains critères d'éligibilité devraient être affinés, comme illustré ci-dessous :

- **Certaines conventions sont conclues pour des médicaments pour lesquels la Classe 1 n'a pas été reconnue par la CRM** et pour lesquels il n'y a pas de standard reconnu sous convention. Nous avons observé deux cas de figure: soit il y a suffisamment de preuves pour établir l'absence de plus-value (problème), soit il n'y a pas de preuves suffisantes de cette plus-value (incertitude).
 - Dans le premier cas (preuves d'absence de plus-value), une procédure transparente de fixation de prix en relation avec la valeur thérapeutique du produit devrait avoir lieu. Si le demandeur refuse de baisser son prix, les décideurs devraient sérieusement envisager de refuser le remboursement, et ce quelle que soit la maladie concernée. Cette proposition est pleinement justifiée par la nécessité d'utiliser les moyens collectifs de manière efficiente.
 - Dans le second cas (pas de preuves suffisantes), si la CRM estime qu'il y a trop d'incertitudes relatives à la plus-value (p.ex. par rapport à la population cible ou au schéma de traitement optimal), elle doit le mentionner clairement dans son rapport (cfr plus haut). Le groupe de travail évaluera ensuite si une convention permettra ou non de réduire ces incertitudes.



- Nous avons également observé des cas où **la CRM ne reconnaît pas la plus-value thérapeutique pour une population-cible donnée, mais bien pour un sous-groupe** de celle-ci. Dans ce cas, réduire la population-cible pourrait être une solution. Toutefois, il faut garder à l'esprit la moindre fiabilité des résultats d'analyses *post-hoc* de sous-groupes et la nécessité d'essais cliniques confirmatoires. Dans ces cas, il est important que cette incertitude soit prise en compte dans la convention.
- **Certaines conventions sont conclues pour des médicaments de Classe 2 parce que l'alternative standard reconnue est déjà sous convention.** Au lieu de placer automatiquement le nouveau médicament de Classe 2 sous convention, on devrait envisager la possibilité de revoir la première convention. Un exercice d'*horizon scanning* préalable permettrait d'anticiper ces situations (voir point 3.1)
- Certaines conventions sont conclues pour des produits dans de nouvelles indications pour lesquelles un **besoin thérapeutique ou sociétal** est reconnu. Toutefois, la CRM n'utilise **pas de définition explicite de ces concepts**. Il serait utile de faire usage de la définition utilisée par la Commission d'avis en cas d'Intervention Temporaire dans l'usage d'un médicament (CAIT) dans le contexte du programme *Unmet Medical Needs* et d'appliquer la même méthode d'analyse décisionnelle multicritères (MCDA). Cette méthode est relativement simple à appliquer et permet d'évaluer en quelle mesure le produit répond à des besoins sociétaux et thérapeutiques.
- Certaines conventions sont conclues pour des **médicaments orphelins**. Or il est possible que **l'indication d'un médicament orphelin soit ensuite élargie** à d'autres indications, pour lesquelles le statut d'orphelin ne se justifie plus. Il nous semble que dans ce cas, la convention devrait être stoppée et une nouvelle évaluation par la CRM devrait avoir lieu, comprenant une évaluation économique (comme précisé plus haut). Les nouvelles dispositions de remboursement ne devraient bien sûr pas avoir de répercussions sur les patients déjà en traitement.

3.3.2. Mieux identifier les produits sous convention

La liste des produits sous convention est très difficile à trouver sur le site web de l'INAMI et elle ne mentionne ni les raisons de la mise sous convention, ni le terme de la convention, informations qui pourraient présenter un intérêt tant pour les médecins que pour les patients. Par exemple, un produit peut être mis sous convention parce qu'il existe des incertitudes au sujet de sa plus-value vis-à-vis d'autres interventions, voire vis-à-vis d'un placebo ; or ces informations ne sont pas nécessairement portées à la connaissance des médecins et des patients. Une communication plus claire à ce sujet faciliterait aussi un possible retrait de la spécialité, ou des modifications du remboursement à l'expiration de la convention.

Recommandations au sujet de la procédure de convention

- **Si une Classe 1 est demandée mais que la CRM estime qu'il y a suffisamment de preuves de l'absence de plus-value, il ne devrait pas y avoir conclusion de convention (sauf si l'alternative est elle-même sous convention). Dans ces situations, la fixation du prix devrait se baser sur une comparaison des prix avec l'alternative équivalente la moins chère (génériques compris), ou le remboursement devrait être refusé.**
- **Le fait que l'alternative d'un nouveau produit soit sous convention ne doit cependant pas être une raison d'accorder automatiquement une convention à ce nouveau produit. Un exercice d'horizon scanning pourra aider à prévoir l'arrivée d'autres molécules et d'en tenir compte lors des négociations d'une convention (par exemple, en ajoutant une clause permettant de revoir la convention à l'arrivée de l'alternative). A défaut, la durée de la convention de l'alternative devrait être limitée à celle du premier produit (même si cette période est inférieure à 1 an).**
- **Si la Classe 1 n'est pas accordée parce qu'il persiste des incertitudes, le groupe de travail devrait évaluer si ces incertitudes pourraient être levées par/durant une convention.**



- Si la CRM ne reconnaît pas la plus-value d'un médicament pour l'ensemble de la population-cible mais seulement pour un sous-groupe de patients, une réduction de la population-cible devrait être envisagée. Une étude permettant de confirmer l'impact du médicament dans ce sous-groupe pourrait être prévue dans la convention.
- Pour la définition des "besoins thérapeutiques ou sociétaux" il est recommandé de faire appel à l'approche de la CAIT pour les besoins médicaux non rencontrés (programme *Unmet Medical Needs*).
- Si les exigences du statut de médicament orphelin ne sont plus rencontrées par un produit, sa convention devrait être revue ou clôturée. Une nouvelle évaluation devrait être réalisée par la CRM et devrait inclure une évaluation coût-efficacité.
- Les médecins et les patients devraient être conscients qu'un produit qu'ils prescrivent/prennent fait l'objet d'une convention. Ils devraient être informés des raisons de cette convention (les problèmes /incertitudes identifiés par la CRM) et de sa date de fin.
 - La mention d'un remboursement sous convention devrait figurer clairement dans la base de données des spécialités pharmaceutiques de l'INAMI, ainsi que dans les bases de données fréquemment utilisées, comme celle du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP).
 - Tant l'industrie que les médecins et les patients devraient être conscients du fait que le remboursement d'un produit sous convention est temporaire et qu'il pourrait être stoppé, en particulier en cas d'incertitudes relatives à son efficacité clinique.
- Si les indications remboursées sont réduites, les patients déjà sous traitement ne devraient pas être impactés.

3.4. Améliorations possibles au niveau des types de conventions et mécanismes de compensation

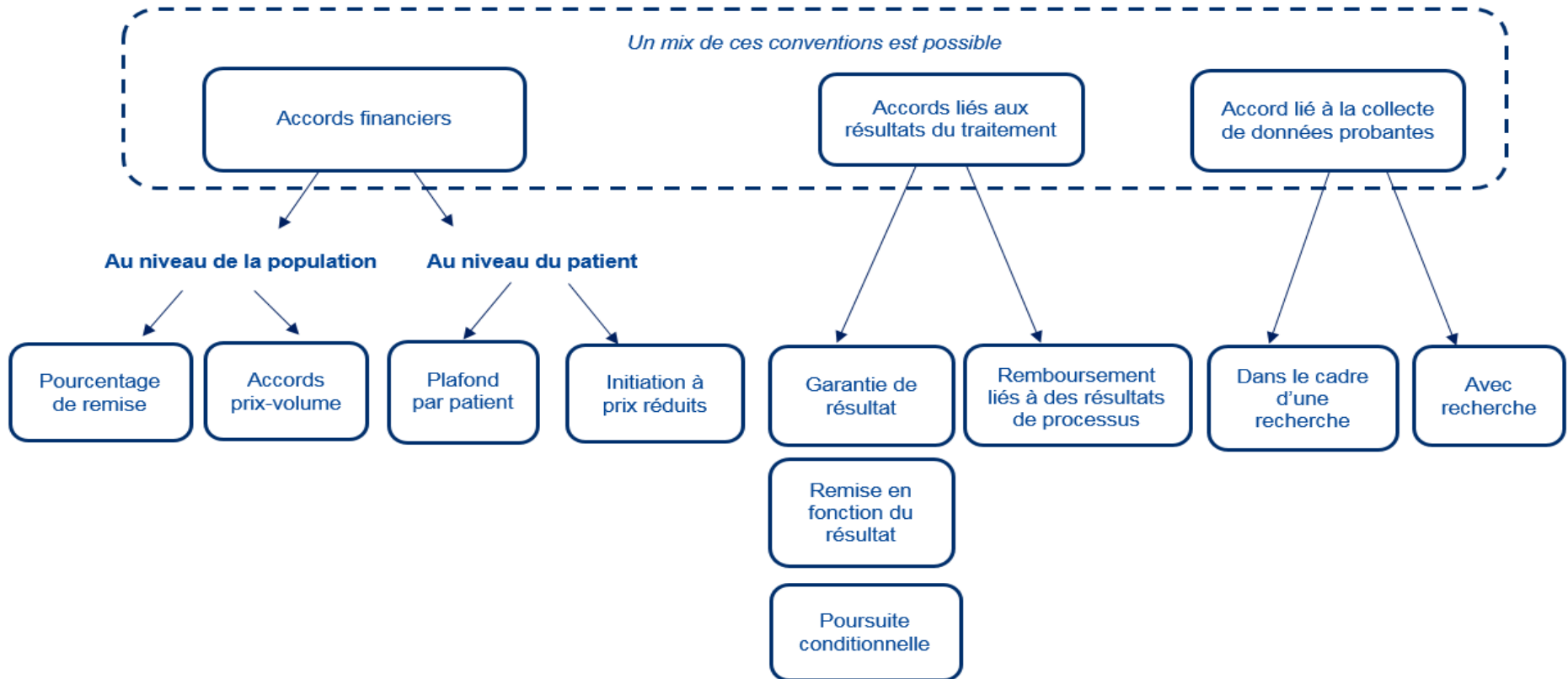
3.4.1. Lier le type de convention aux incertitudes/problèmes identifiés par la CRM

D'après le rapport européen sur les contrats de *Managed Entry Agreements* (*EMI-net Project*), la Belgique conclut principalement des conventions de type financier basés sur la taille de la population cible ou le chiffre d'affaires (p.ex. accords prix-volume), même si, selon certains stakeholders, des éléments de résultats interviennent parfois aussi dans les négociations (p.ex. ristourne proportionnelle au pourcentage attendu de patients qui ne répondraient pas au traitement). La revue de la littérature nous montre cependant que d'autres types de conventions pourraient être envisagés (voir la figure 4 et le tableau 1).

Dans son Pacte pour l'Avenir conclu avec l'industrie, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique Maggie De Block s'engageait d'ailleurs à « mener une politique d'encouragement en faveur des contrats axés sur le résultat de santé réalisé pour le patient, au détriment des conventions purement financières ». Les conventions basées sur des résultats de santé (*outcomes*) sont toutefois beaucoup plus complexes à mettre en place et à évaluer que les accords financiers. Dans les cas où il est demandé à la firme de produire de nouvelles données probantes, il ne faut pas non plus sous-estimer la difficulté, pour les autorités de petits pays comme le nôtre, d'imposer une telle condition. En effet, on ne peut pas exclure que certaines firmes préfèrent purement et simplement renoncer au marché en cas d'exigences trop importantes. Une demande de nouvelles données aura davantage de chances d'aboutir si elle émane de plusieurs pays réunis.



Figure 4 – Taxonomie MEA utilisée dans ce rapport, adaptée de la littérature



Cette figure illustre les différentes catégories d'accords identifiées lors de la revue de la littérature internationale. Une combinaison de ces catégories est possible.


Tableau 1 – Éléments pouvant figurer dans les *Managed Entry Agreements*

Accords financiers	Accords liés aux résultats du traitement (<i>outcomes</i>)	Accords liés à la collecte de données probantes
<ul style="list-style-type: none"> • Accords de remise : Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total. • Accords prix-volume : comme ci-dessus mais avec différents pourcentages en fonction du volume des ventes (différents pourcentages par palier de chiffre d'affaires). Variante: un plafond budgétaire est fixé; si celui-ci est dépassé, les dépenses excédentaires sont remboursées à 100%. • Plafond par patient : plafond déterminé sur base d'un nombre prédéfini de doses ou d'une durée de traitement par patient au-delà desquelles le producteur finance (partiellement) le reste du traitement. • Initiation du traitement à prix réduits : Doses à prix réduit ou gratuites au début du traitement, jusqu'à un nombre prédéfini de doses ou de cycles de traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> • Garantie de résultat : le traitement n'est payé à posteriori qu'au prorata du nombre de patients répondant au traitement (réponse mesurée par des critères prédéfinis) • Remise en fonction du résultat : une variante à l'accord ci-dessus est de payer l'entiereté du traitement et la firme rembourse à posteriori au prorata du nombre de patients n'ayant pas répondu au traitement (réponse mesurée par des critères prédéfinis). • Poursuite conditionnelle : le traitement ne continue d'être remboursé / payé que pour les patients ayant atteint un résultat spécifique prédéfini. • Remboursement lié à des conditions de prise en charge spécifiques : p.ex. limitation du remboursement aux patients qui remplissent certains critères d'éligibilité (sur base de tests génétiques). Certains pays incluent également dans cette catégorie les prises en charge (prescription et suivi) limitées à des centres spécialisés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Remboursement conditionnel à la génération de données probantes : le remboursement est conditionné par la mesure de certains paramètres et est donc limité au cadre d'études cliniques ou de registres. <ul style="list-style-type: none"> ○ Uniquement dans la cadre d'une recherche (<i>only in research</i>) : tous les patients participant à l'étude sont couverts, et eux seulement. ○ Uniquement avec recherche (<i>only with research</i>) : tous les patients recevant le traitement sont couverts, mais seule une partie d'entre eux, participant à une étude, font l'objet de la collecte de données.

Nous avons pu analyser un certain nombre de conventions terminées, ce qui nous a confirmé l'importance d'ajuster le type de convention au problème ou à l'incertitude qui doivent être réglés (tels qu'identifiés par la CRM). Nous avons dressé une liste des différents problèmes et incertitudes rencontrés durant notre analyse, avec les types de conventions les plus appropriés pour chacun (voir les tableaux 2 à 5). Il s'agit d'un document « vivant » (*living document*), qui doit évoluer au fur et à mesure de l'identification de nouveaux problèmes ou incertitudes.

Toutefois, sans accès aux annexes confidentielles, il nous a été difficile de juger du caractère approprié ou non des conventions actuellement en cours et de leurs mécanismes de compensation. La classification proposée n'est donc qu'un exercice théorique même si les propositions qu'elle contient ont été soumises aux stakeholders interviewés, et améliorées par eux. Il est également possible que le groupe de travail applique déjà certaines de ces propositions.



Recommandation au sujet du type de convention

- Le type de convention (accord financier, accord lié aux performances ou à la collecte de données probantes) devrait être adapté aux incertitudes ou problèmes à résoudre (tels qu'identifiés par la CRM). L'utilisation d'une liste de critères comme ceux présentés dans les tableaux 2 à 5 permettrait de faciliter cette démarche ; cette liste devrait être adaptée et améliorée au fil du temps.

Tableau 2 – Type de conventions à proposer pour les incertitudes cliniques

Type d'incertitude	Conventions proposées
Pour toutes les incertitudes cliniques	Option 1 : Soit considérer de ne pas rembourser et attendre que la firme fournisse plus de données probantes. Option 2 : Soit conclure un remboursement conditionnel à la génération de données probantes (convention liée à la collecte de données probantes), au niveau belge ou dans le cadre d'une collaboration internationale. En fonction de l'incertitude, ce type de convention peut être lié à un accord lié aux résultats du traitement ou à un accord financier (voir ci-après).
<ul style="list-style-type: none">Incertitude liée à la population cible	<ul style="list-style-type: none">Option 2.1 : Garantie de résultat: le traitement n'est payé à posteriori qu'au prorata du nombre de patients répondant au traitement (réponse mesurée par des critères prédéfinis)Option 2.2 : Remise en fonction du résultat: une variante à l'accord ci-dessus est de payer l'entièreté du traitement et la firme rembourse à posteriori au prorata du nombre de patients n'ayant pas répondu au traitement (réponse mesurée par des critères prédéfinis).Option 2.3 : Accord de remise si une réponse au traitement ne peut pas être mesurée de manière claire et appropriée: Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total, basé sur une estimation du nombre de non-répondeurs (provenant de la littérature existante).
<ul style="list-style-type: none">Incertitude liée à la stratégie thérapeutique optimale (ex. sur la durée optimale)	<ul style="list-style-type: none">Option 2.1 : Poursuite conditionnelle : le traitement ne continue d'être remboursé / payé que pour les patients ayant atteint un résultat spécifique pré-défini.Option 2.2 : Plafond par patient : plafond déterminé sur base d'un nombre prédéfini de doses ou d'une durée de traitement par patient au-delà desquelles le producteur finance (partiellement) le reste du traitement.
<ul style="list-style-type: none">Doutes sur l'efficacité réelle en raison de préoccupations concernant une mauvaise utilisation en pratique clinique ou une mauvaise adhérence du patient au traitement.	<ul style="list-style-type: none">Option 2.1 : Poursuite conditionnelle : le traitement ne continue d'être remboursé / payé que pour les patients ayant atteint un résultat spécifique prédéfini.Option 2.2 : Remboursement lié à des conditions de prise en charge spécifiques : p.ex. une prise en charge (prescription et suivi) limitée à des centres spécialisés.


Tableau 3 – Conventions proposées pour les incertitudes économiques

Type d'incertitude	Conventions proposées
Incertitude sur le volume de patients entrainant un risque d'impact budgétaire important.	<p>Option 1 : Accords prix-volume : Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total, en fonction du volume des ventes (différents pourcentages par palier de chiffre d'affaires). Dans le dernier palier, le pourcentage devrait être suffisamment important (par exemples un plafond de 100% ou un pourcentage qui devrait mener à ne couvrir que les frais de production du produit).</p> <p>Option 2 : S'il existe plusieurs produits pour une même indication: Un accord pourrait être conclu au niveau de l'indication (plafond budgétaire par indication). Des mécanismes de surveillance appropriés devraient être mis en place pour que cette option soit réalisable. Cela pourrait être combiné avec un appel d'offre.</p>
Incertitudes sur les coûts liés à l'utilisation du produit : La durée du traitement et les doses qui seront données en pratique sont incertaines; ou le coût des traitements associés, des complications potentielles (évitées) ou d'autres coûts (évités) ne sont pas suffisamment connus.	Plafond par patient : plafond déterminé sur base d'un nombre prédéfini de doses ou d'une durée de traitement par patient, au-delà duquel le(s) firme(s) finance(nt) (partiellement) le reste du traitement.
Incertitudes sur le rapport entre les coûts et l'efficacité du produit	Cette incertitude est principalement liée à une incertitude sur l'un des aspects cliniques. Nous référons donc aux différentes options suggérées ci-dessus en fonction de l'incertitude identifiée.

Tableau 4 – Conventions proposées pour les 'problèmes' au niveau clinique

Type de problème→	Conventions proposées→
Pas de valeur ajoutée : La CRM a jugé qu'il y a suffisamment de preuves pour ne pas reconnaître de réelle plus-value mais la firme souhaite un prix plus élevé que celui du comparateur (qui n'est pas sous convention)	Pas de convention . Soit la firme adapte son prix, soit le remboursement est refusé.
Pas de valeur ajoutée mais le comparateur est sous convention	<p>Option 1: On révise la convention du comparateur. Pour cela, un exercice d'horizon scanning doit être réalisé pour permettre de prévoir l'arrivée d'autres molécules et d'en tenir compte lors de la négociation d'une convention (par exemple, en ajoutant une clause permettant de revoir la convention à l'arrivée de l'alternative).</p> <p>Option 2 : On aligne les conditions et la date de fin de la convention pour ce produit sur celle du comparateur déjà sous convention.</p>
Difficulté technique d'identification de la population cible : Les patients qui sont susceptibles de bénéficier du traitement ne sont pas (facilement) identifiables dans la pratique (par exemple, tous les hôpitaux n'ont pas la capacité d'effectuer le test le plus approprié qui permettrait d'identifier la population cible appropriée).	<p>Option 1 : Pas de remboursement.</p> <p>Option 2 : Garantie de résultat : le traitement n'est payé à posteriori qu'au prorata du nombre de patients répondant au traitement (réponse mesurée par des critères prédéfinis)</p> <p>Option 3 : Remise en fonction du résultat : une variante à l'accord ci-dessus est de payer l'entièreté du traitement et la firme rembourse à posteriori au prorata du nombre de patients n'ayant pas répondu au traitement (réponse mesurée par des critères prédéfinis).</p>



Option 4 : Remboursement lié à des conditions de prise en charge spécifiques : p.ex. limitation du remboursement aux patients qui remplissent certains critères d'éligibilité (sur base de tests génétiques) et/ou avec une prise en charge limitée à des centres spécialisés.

Tableau 5 – Conventions proposées pour les ‘problèmes’ au niveau économique

Type de problème	Conventions proposées
Un impact budgétaire trop élevé	<p>Option 1 (« idéalelement »): Pas de convention et une fixation transparente des prix basée sur un impact budgétaire justifié. Pour ce faire, une collaboration internationale devrait être envisagée.</p> <p>Option 2 Accords prix-volume : Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total qui varie en fonction du volume des ventes (différents pourcentages par palier de chiffre d'affaires). Dans le dernier palier, le pourcentage devrait être suffisamment important (par exemples un plafond de 100% ou un pourcentage qui devrait mener à ne couvrir que les frais de production du produit).</p> <p>Option 3: S'il existe plusieurs produits qui ont une valeur équivalente pour une même indication: Un accord pourrait être conclu avec plusieurs firmes pour cette indication (plafond budgétaire par indication). Des mécanismes de surveillance appropriés devraient être mis en place pour que cette option soit réalisable. Cela pourrait être combiné avec un appel d'offre.</p>
Un rapport coût-efficacité jugé trop élevé	<p>Option 1 (« idéalelement »): Pas de convention et une fixation transparente des prix. Pour ce faire, une collaboration internationale devrait être envisagée.</p> <p>Option 2: Accords de remise : Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total.</p>
Extension d'indication	<p>Evaluation de la sécurité, de l'efficacité mais également du rapport coût-efficacité et de l'impact budgétaire du produit pour cette nouvelle indication. Sur base de cette évaluation :</p> <p>Option 1 (« idéalelement »): Pas de convention et une fixation transparente des prix.</p> <p>Option 2 : Accords de remise : Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total.</p>
Packaging: L'emballage du médicament n'est pas adapté à la stratégie de traitement recommandée (déchets).	<p>Option 1 (« idéalelement »): Pas de convention et une fixation transparente des prix basée sur une estimation du gaspillage.</p> <p>Option 2 : Accords de remise : Pourcentage de remise sur le prix du produit ou sur le chiffre d'affaires total (basé sur une estimation du gaspillage).</p>

**Une combinaison de problèmes économiques est possible. Par exemple, un ICER élevé et un impact budgétaire élevé. Dans de tels cas, si une fixation transparente des prix n'est pas possible, un accord prix-volume est nécessaire, avec des pourcentages appropriés de remboursements pour les différents paliers afin de résoudre à la fois les problèmes d'ICER et de budget.*



3.4.2. Réserver les conventions liées à la génération de données probantes à certains cas particuliers

Pour résoudre les incertitudes, il peut s'avérer nécessaire de produire de nouvelles données probantes. On peut alors considérer que la mise sous convention est en quelque sorte **un soutien à la recherche demandée**, puisque le produit bénéficiera déjà du remboursement. C'est pourquoi les conventions devraient être réservées à certaines situations bien considérées, par exemple pour :

- les produits pharmaceutiques portant sur des besoins médicaux non rencontrés ;
- les produits pharmaceutiques potentiellement très coût-efficaces ;
- les produits pharmaceutiques pour lesquelles les firmes n'ont aucun intérêt financier à réaliser les études nécessaires.

En dehors de ces cas particuliers, l'existence d'incertitudes cliniques ne devrait pas déboucher sur la conclusion de conventions et le produit devrait rester dans la procédure CRM classique (même si le produit de référence est sous convention, voir point 3.3.1).

Un **recours trop systématique aux conventions** risque en effet de donner à l'industrie un **mauvais signal**. En effet, une fois qu'une intervention est remboursée, la motivation à collecter de nouvelles données probantes devient beaucoup moins pressante, puisqu'il est très difficile de revenir sur une décision de remboursement positive. Selon certains stakeholders, ceci pourrait même avoir un impact a priori : puisqu'il est possible d'introduire précocement une demande de remboursement via une convention à un moment où les éléments d'information nécessaires pour l'étayer ne sont pas encore disponibles, le risque existe que la production de nouvelles données ne se fasse jamais.

Lorsqu'une convention est conclue et qu'elle est conditionnée par des essais cliniques, ceux-ci doivent **relever de la responsabilité des firmes**, tout comme dans la procédure classique de demande de remboursement. La firme doit expliciter très clairement dans la convention **comment elle compte résoudre les incertitudes identifiées par la CRM**. Les experts de l'INAMI devraient avoir la possibilité de revoir cette proposition, si nécessaire avec le soutien d'experts indépendants, de manière à pouvoir vérifier que les firmes pourront bel et bien apporter les réponses aux questions posées. Ainsi par exemple, s'il existe une incertitude sur l'efficacité d'un produit, elle ne peut être levée que par une étude clinique utilisant des comparateurs adéquats (le standard de référence plutôt qu'un placebo) et mesurant des paramètres (*endpoints*) qui ne permettent aucun doute. Pour d'autres incertitudes, comme par exemple liées à la compliance, il peut être suffisant de mettre en place un registre de patients. En tout état de cause, il ne devrait pas être acceptable de se contenter uniquement d'études observationnelles pour évaluer l'efficacité réelle d'un produit.

Il serait également judicieux, avant de conclure une convention, de vérifier dans les registres d'études cliniques que d'autres études ne sont pas déjà en cours sur le même sujet.

Le Tableau 6 dresse la liste des points devant être définis au cours de cette négociation au sujet de la collecte de données.

**Tableau 6 – Proposition de questionnaire d'aide à la prise de décision au sujet de la collecte de données**

Pour toutes les incertitudes	Spécifiquement pour les incertitudes cliniques
<ul style="list-style-type: none">• Est-il nécessaire de conclure une convention ?• Quelles sont les incertitudes identifiées par la CRM ?• Quel est le type d'information/de données nécessaires pour y répondre ?• Combien de temps faudra-t-il pour collecter ces données?• Quels sont les instruments qui devraient être utilisés ?<ul style="list-style-type: none">○ Bases de données sur les ventes et dépenses (données IMS) ;○ Registres ;○ Nouvelles études cliniques ;○ Bases de données administratives existantes (p.ex. IMA-AIM) ;○ Systèmes en ligne d'approbation de remboursement (via chapitre IV).• Quelles sont les méthodes de surveillance à mettre en œuvre durant la période sous convention ? Qui doit s'en charger et quand? Quels sont les points/critères à examiner?	<ul style="list-style-type: none">• Est-il nécessaire de réaliser une nouvelle étude clinique? Quelles sont les études actuellement en cours et dans quelle mesure pourront-elles apporter une réponse aux incertitudes ?• Quel est le niveau de qualité / de preuve qui doit être atteint et comment l'étude doit-elle être construite (study design) ?• En cas d'études comparatives, quel(s) comparateur(s) faut-il choisir ?• Quels sont les paramètres cliniques (endpoints) pertinents ?• Qui financera cette recherche additionnelle ?• Qui coordonnera et supervisera les recherches additionnelles ?• Quelles seront les conséquences si les exigences ne sont pas rencontrées ?• L'étude est-elle réalisable en Belgique ou est-il nécessaire de mettre en place une collaboration internationale?



Recommandations au sujet de la génération de données probantes

La responsabilité de la fourniture de données probantes doit rester, en première instance, du ressort de la firme demandeuse. Les conventions avec génération de données probantes devraient être réservées à certaines situations bien considérées comme par exemple en cas de besoins médicaux non rencontrés, d'interventions potentiellement très coût-efficaces, ou d'interventions pour lesquelles les firmes n'ont aucun incitant à réaliser une étude clinique.

- **Avant de débiter une convention, il est nécessaire de consulter les registres d'études cliniques pour vérifier si des études pertinentes ne sont pas déjà en cours.**
- **Dans le cas où aucune étude permettant de résoudre les incertitudes restantes n'est en cours, nous recommandons que l'industrie mentionne explicitement dans sa demande de convention comment elle compte répondre aux incertitudes identifiées par la CRM (y compris le design de recherche, les endpoints et les comparateurs adéquats). Les experts de l'INAMI devraient avoir la possibilité de revoir cette proposition, si nécessaire avec le soutien d'experts indépendants. Il reste cependant de la responsabilité de l'industrie de réaliser des recherches de bonne qualité.**
- **Il ne devrait pas être acceptable de se contenter d'études observationnelles pour évaluer l'efficacité réelle d'un produit.**
- **L'évaluation par le groupe de travail de la conformité envers les exigences en matière de collecte de données est une étape importante dans le processus de convention. Le non respect de ces exigences doit mener à une révision, voire même à une résiliation de la convention.**

3.4.3. *Négocier les prix sur des bases justifiées*

En 2015, les compensations (ristournes) reçues par l'INAMI s'élevaient à 26,3% du chiffre d'affaires pour toutes les spécialités sous convention. Mais ce pourcentage moyen sur l'ensemble des ristournes ne nous dit pas grand-chose sur l'avantage de ces conventions pour les pouvoirs publics. En effet, que valent 10%, 20%, voire 50% de ristourne si le prix reste beaucoup plus élevé que celui des alternatives, et si le produit n'apporte pas ou peu de plus-value ? Que gagne-t-on avec une ristourne de 30% si le prix demandé au départ n'est d'aucune manière justifié par des éléments objectivables (coûts R&D, coûts de production...) ? Les mêmes questions se posent pour l'impact budgétaire. Quel est le sens d'une ristourne de €10 millions sur un budget supplémentaire de €30 millions si l'on ne peut démontrer aucune valeur ajoutée : doit-on la voir comme une économie de €10 millions ou comme une dépense inutile de €20 millions ? Les conventions ne sont-elles pas ainsi en train de devenir un mécanisme qui détourne le regard du vrai problème – à savoir des prix non justifiés de manière transparente – et contribue ainsi à perpétuer cette situation ?

Recommandations au sujet des négociations de prix

- **Si la CRM considère qu'il existe suffisamment de preuves de l'absence de plus-value, ou pour les demandes de Classe 2, les prix devraient être fixés au niveau de l'alternative équivalente la moins chère. Les génériques coût-efficaces ne devraient pas être exclus de la liste des comparateurs pertinents.**
- **Si la CRM reconnaît qu'il existe suffisamment de preuves de la plus-value, il est préférable de recourir à des négociations de prix transparentes. Dans ce cadre, il peut être utile de mener des négociations de prix communes avec d'autres pays.**
- **Si le problème principal est l'impact budgétaire, et que les négociations de prix ne sont pas suffisantes pour assurer un impact budgétaire acceptable, on peut négocier des conventions avec des pourcentages de ristourne par paliers de chiffre d'affaires.**



- **Pour les extensions d'indications, la re-négociation du prix devrait se faire en tenant compte à la fois du coût-efficacité du produit pour la nouvelle indication et de l'impact budgétaire total du produit, pour toutes les indications.**

3.4.4. *Évaluer les conventions en cours et limiter les renouvellements*

Le remboursement d'une spécialité sous convention art. 81 est temporaire ; il est actuellement valable pour une période de 1 an minimum et de 3 ans maximum. Le Pacte d'Avenir prévoit de porter cette durée maximum à 5 ans en raison, selon certains stakeholders, de la difficulté que présente la collecte de données.

Au plus tôt six mois avant la date d'expiration de la convention, une **évaluation de la convention et des données collectées** doit avoir lieu. Il ne serait pas superflu de prévoir des audits intermédiaires (par exemple annuels) pour éviter de se trouver, à quelques mois de la fin d'une convention de 3 ou de 5 ans, avec des données qui n'atteignent pas la qualité requise, voire sans données du tout.

Lorsqu'une convention prend fin, le produit retourne **vers la procédure classique** (évaluation par la CRM). Nous avons observé que cette procédure pouvait à nouveau **aboutir à une nouvelle convention** ; la loi ne prévoit actuellement pas de limite au nombre de ces renouvellements. Par conséquent, dans les faits, les conventions n'ont aucune limite de durée. De plus, le nouveau rapport d'évaluation des experts (jour 60) examiné par la CRM est, dans la plupart des cas, à peu près **identique à celui réalisé 3-4 ans auparavant**. Ceci peut être attribué soit à l'absence de nouvelles données, soit au fait que les résultats des études cliniques ne sont pas (encore) publiés, ou encore que d'autres données collectées pendant la durée de la convention sont gardées confidentielles. Mais en l'absence de ces données, la CRM est limitée dans sa possibilité d'évaluer correctement la nouvelle demande. En tout état de cause, les données cliniques, une fois collectées, devraient toujours **être rendues publiques**. D'autres éléments, comme par exemple le chiffre d'affaires, pourraient toutefois rester confidentiels.

L'analyse des conventions expirées et renouvelées a également permis d'identifier quelques points qui devront être examinés à l'avenir, notamment :

- Le lien entre l'existence de conventions et l'**arrivée de génériques** : la confidentialité des conventions et le flou entretenu autour du prix de l'original peuvent constituer des barrières à l'entrée du générique sur notre marché et compliquer la fixation de leur prix puisque celui-ci dépend directement du prix public (non confidentiel) de la spécialité originale. Il devrait donc au minimum être possible de stopper automatiquement une convention à l'apparition d'un générique et d'adapter le prix officiel de l'original sur la base des ristournes qui avaient été consenties.
- **L'analyse systématique de la résolution des incertitudes** : les incertitudes cliniques épinglées lors d'une première soumission de dossier doivent être systématiquement réévaluées lors de la nouvelle soumission qui suit la convention. Ceci souligne à nouveau le besoin d'une identification explicite des problèmes et incertitudes dans le rapport de la CRM, de manière à pouvoir vérifier, lors de la seconde soumission, qu'il a été tenté d'y apporter une réponse, ou non.

Recommandations au sujet de la durée des conventions et du nouveau processus d'évaluation

- **En cas de demande d'informations spécifiques ou de génération de données cliniques, nous recommandons d'introduire un audit au plus tard un an après le début d'une convention pour vérifier que les efforts nécessaires sont faits pour collecter les informations demandées. Si ces efforts ne sont pas considérés comme suffisants, ou s'il apparaît que des informations inappropriées sont collectées, la convention devrait pouvoir être résiliée.**
- **Il devrait être prévu de pouvoir résilier une convention en cours en cas de modifications importantes du marché. Ceci pourrait par exemple être approprié lors de l'apparition d'une nouvelle alternative (y compris s'il s'agit d'un générique).**



- **Il est nécessaire de mener une réflexion sur la durée des conventions (y compris tous leurs renouvellements), de même que sur l'impact de ces conventions sur l'arrivée et la fixation de prix des génériques.**
- **Les données collectées, excepté certains éléments sensibles comme le chiffre d'affaires net, ne devraient en aucun cas être considérés comme confidentielles au moment de l'expiration de la convention et devraient être rendus publics dans un délai raisonnable. Ceci devrait être clairement mentionné dans les conditions des conventions.**

3.5. Avantages d'une collaboration internationale

Au terme de cette analyse des conventions art. 81, il apparaît que plusieurs lacunes constatées dans notre système pourraient être résolues de façon bien plus efficiente par des collaborations internationales que par des efforts menés séparément par les (petits) pays :

- **La nécessité de mettre en place un système d'Horizon scanning** des produits pharmaceutiques, de préférence à l'échelle européenne (voir point 3.1).
- **La difficulté à obtenir de nouvelles données probantes**
 - L'argument d'offrir un accès précoce aux produits innovants ne doit pas dispenser du devoir de fournir les preuves nécessaires de l'efficacité de ces produits en vue de leur remboursement. Même si ces études sont longues et coûteuses... et qu'elles comportent un risque non négligeable de délivrer des résultats moins optimistes que prévu.
 - D'après plusieurs stakeholders, il ne faut toutefois pas sous-estimer la difficulté, pour de petits pays, d'exiger de la firme de produire des données probantes. Quand elles représentent un marché relativement restreint comme le nôtre, les autorités publiques ont un pouvoir de négociation assez limité. Il est également plus difficile de générer des données probantes à la seule échelle du pays. Ceci vaut à plus forte raison pour les médicaments orphelins. Les (demandes d') études

complémentaires auraient indubitablement plus de chance d'aboutir si elles étaient portées par plusieurs pays ensemble. Nous recommandons donc fortement de mettre en place des collaborations internationales pour la génération des données probantes requises par ces accords.

- **Le besoin de négociations de prix transparentes dans les cas où le prix est le seul problème**
 - Idéalement, un problème économique – par exemple un prix qui n'est pas en relation avec la valeur thérapeutique – ne devrait pas être une raison suffisante pour conclure une convention. Cependant, la Belgique n'a pas d'autre choix tant que les autres pays concluent eux aussi des accords confidentiels et maintiennent de ce fait des prix publics élevés. C'est pourquoi il y aura plus de chances de pouvoir faire baisser un prix public jusqu'à un niveau jugé acceptable d'un point de vue sociétal et budgétaire via des collaborations internationales.

Recommandations au sujet des collaborations internationales

- **La demande de générer des données probantes supplémentaires devrait être organisée au niveau international et des conséquences devraient être prévues en cas de non respect.**
- **Les pays devraient collaborer pour atteindre ensemble un prix officiel dûment justifié, ce qui n'engendrerait plus le besoin de devoir conclure des conventions confidentielles avec des prix artificiellement élevés.**



4. CONCLUSION

Le but premier des accords MEA est de **permettre un accès précoce** à de nouveaux médicaments tout en levant certaines incertitudes non encore résolues. Toutefois, on observe que de telles conventions sont également établies pour des produits sans plus-value démontrée, justifiées par le simple fait que le comparateur de ces produits est lui-même sous convention. On assiste donc à un effet boule de neige qui rend le système de moins en moins transparent. L'usage actuel des accords MEA offre peut-être aux autorités l'avantage à court terme de pouvoir négocier des prix confidentiels plus intéressants pour des produits qui auraient fait l'objet d'un prix (très) élevé selon les procédures classiques, ou qui auraient abouti à des décisions de non-remboursement. Toutefois, la nature confidentielle de ces compensations interdit aux stakeholders extérieurs au groupe de travail « art.81 » de vérifier si les prix ainsi négociés sont cohérents par rapport à la valeur ajoutée du produit. Il est donc difficile de juger dans quelle mesure les ristournes obtenues sont suffisantes.

La **confidentialité** du système actuel est un écueil que nous retrouvons à l'échelle internationale ; ses risques ne doivent pas être sous-estimés. En effet, elle permet à l'industrie pharmaceutique de ne pas réduire le prix public d'un produit dans le pays où la convention est signée, et donc de ne pas mettre en péril ses négociations de prix dans les autres pays. Mais pour les pouvoirs publics, à l'inverse, cette confidentialité rend le système d'*external reference pricing* inopérant puisqu'elle maintient l'ignorance sur les prix réellement pratiqués dans les autres pays. Par ailleurs, la généralisation du système au niveau international risque de pérenniser le vrai problème, à savoir la fixation, au départ, de prix publics à un niveau qui n'est pas justifié d'une manière transparente, d'autant plus que rien n'incite à essayer de déterminer à l'avenir des prix officiels plus acceptables. Nous sommes donc d'avis que ces accords confidentiels ne sont pas la meilleure approche pour lutter contre l'inflation des prix des produits pharmaceutiques et que leur utilisation systématique met en danger la transparence du système.

L'analyse que nous avons pu mener sur les conventions belges déjà clôturées nous a montré que **la génération de données probantes n'est pas toujours à la hauteur des attentes**, et même que les évaluations des nouvelles demandes de remboursement qui y font suite doivent souvent se baser sur des données fort similaires à celles introduites 3-4 ans auparavant. Ceci signifie soit que ces données n'ont pas été collectées, soit qu'elles ne peuvent pas être publiées. Nous avons également pu observer lors de notre revue de littérature que les résultats cliniques collectés dans le courant d'accords MEA n'étaient pas systématiquement publiés dans les autres pays. Ces informations (dont on peut estimer qu'elles sont en partie financées par les moyens publics) ne devraient jamais être considérées comme confidentielles, comme le stipule d'ailleurs la Déclaration d'Helsinki.

En outre, une fois que le remboursement est acquis via une convention, il est très difficile pour les autorités de revenir en arrière. Ceci installe un état de fait qui n'encourage pas à la production de preuves supplémentaires.

Nous avons également pu observer que la possibilité de renouveler les conventions de façon quasi « illimitée » pourrait exercer un impact sur l'introduction et la fixation des prix des génériques, puisque le prix du générique doit être calculé en fonction du prix public de l'original, qui ne tient pas compte des ristournes confidentielles.

Le système des conventions art.81 comporte néanmoins de réels atouts. Pour les maximaliser, nous suggérons d'établir, à l'avenir, **une distinction claire entre ce qui relève de l'incertitude et ce qui relève du problème (issue)** :

- Lorsqu'il s'agit de problèmes (voir les tableaux 4 et 5), il est préférable de gérer la situation en toute transparence – donc par la voie classique, sans convention. Toutefois, étant donné que cette attitude est difficile à tenir en Belgique parce que le pouvoir de négociation est limité vu la taille réduite du marché, il est recommandé de nouer des collaborations internationales.



- Lorsqu'il s'agit d'incertitudes (voir les tableau 2 et 3), la conclusion d'une convention doit rester une exception. La fourniture de données probantes doit être, en règle générale, du ressort des firmes pharmaceutiques. Dans des cas bien précis (besoin médical non rencontré ou besoin sociétal élevé pour lequel l'industrie n'a pas d'incitant à mener une recherche), la convention pourrait servir de stimulant à la recherche. Ceci ne devrait toutefois jamais être possible pour les médicaments sans réelle plus-value thérapeutique pour lesquels il existe des alternatives.

Enfin, nous insistons pour que les médecins et les patients soient clairement mis au courant lorsqu'un médicament qu'ils prescrivent / utilisent fait l'objet d'une convention, ainsi que de la nature des incertitudes devant être rencontrées et du caractère temporaire de la convention.

En conclusion, même si les accords MEA ont été présentés au départ comme des situations *win-win*, force est de constater que les bénéfices du système sont clairs pour le monde pharmaceutique mais le sont de moins en moins pour les payeurs publics, surtout à long terme.

Nous espérons que les recommandations contenues dans ce rapport aideront les autorités publiques à optimiser le système actuel. Par ailleurs, les collaborations internationales semblent incontournables pour négocier des prix acceptables et pour obtenir des données scientifiques satisfaisantes.



COLOPHON

Titre :	Pistes pour améliorer le système belge de conventions article 81 – Synthèse
Auteurs :	Sophie Gerkens, Mattias Neyt, Lorena San Miguel, Nancy Thiry, Irm Vinck, Irina Cleemput
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroeckx (KCE), Dominique Paulus (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Cécile Dubois, Mélanie Lefèvre
Experts externes :	Lieven Annemans (UGent), Francis Arickx (RIZIV – INAMI), Vinciane Knappenberg (INAMI – RIZIV), Annemie Quanten (RIZIV-INAMI), Ward Rommel (Kom op tegen Kanker), Katrien Van der Veken (RIZIV – INAMI), Inneke Van de Vijver (RIZIV – INAMI), Walter Van Dyck (Vlerick Healthcare Management Centre), Martine Van Hecke (Test-aankoop)
Stakeholders :	Lut De Baere (RaDiOrg, BOKS v.z.w.), Anne Hendrickx (Union Nationale des Mutualités Socialistes), Caroline Lebbe (Landsbond der Christelijke Mutualiteiten), Anneleen Lintermans (Vlaams Patiëntenplatform), Sophie Lorent (Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers), Evelyn Macken (Landsbond van de Onafhankelijke Ziekenfondsen), Patrick Robert (BOSA), Françoise Marlier (SPF Economie – FOD Economie), Piet Vancraeynest (RIZIV – INAMI), Nancy Van Helleputte (FOD Economie – SPF Economie), Véronica Zakowski (BOSA)
Validateurs externes :	Isabelle Huys (KULeuven), Valérie Paris (OECD), Sabine Vogler (GOEG)
Remerciements :	Nous tenons à remercier l'INAMI pour leur accueil et le temps qu'ils nous ont consacré.
Autres intérêts déclarés :	<p>Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine du remboursement des médicaments et/ou des conventions art 81. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.</p> <p>Propriétaire de parts de capital, d'options, d'actions ou d'autres instruments financiers : Inneke Van De Vijver (actions BIOGEN (arrêté 06.03.2017))</p> <p>Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Walter Van Dyck (Roche Chair, Market Access)</p> <p>Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Lieven Annemans (Consultancy for Pharma.be), Walter Van Dyck (Roche Chair, Market Access)</p> <p>Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Lieven Annemans (pour Sanofi, BMS), Sophie Lorent (Oratrice symposium 'Safety day' sur l'hospitalisation à domicile (nov. 2016))</p>



Layout : Joyce Grijseels, Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

31 mai 2017

Domaine :

Health Services Research (HSR)

MeSH :

Insurance, Health, Reimbursement; Insurance, Pharmaceutical Services; Contracts; Cost Control; Data Collection; Antineoplastic Agents

Classification NLM :

W 265

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2017/10.273/39

ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. Pistes pour améliorer le système belge de conventions article 81 – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2017. KCE Reports 288Bs. D/2017/10.273/39.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.