

Un rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé pointe l'inefficacité des médicaments innovants dans la lutte contre le cancer. Le constat est d'autant plus cinglant que leur coût pèse de plus en plus sur le budget de la Santé. Au cœur du problème : le système de remboursement.

Par Olivier Bailly

# Médicaments innovants. Et décevants.

**S**eptante mille cancers sont diagnostiqués chaque année en Belgique. Compte tenu du vieillissement de la population, de sa surexposition au soleil et de la pollution atmosphérique, ce nombre augmentera dans les années à venir. Selon la Fondation contre le cancer, un homme sur trois et une femme sur quatre seront confrontés au cancer avant l'âge de 75 ans. De quoi inquiéter. Heureusement, des médicaments innovants en oncologie sont testés tous les jours et porteurs d'espoir. Comme le souligne la Fondation en introduction de son dernier rapport annuel : « Oui, il y a un traitement ». C'est la phrase que nous voulons que chaque patient(e) atteint(e) d'un cancer puisse un jour entendre. »

Mais une récente étude du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) douche l'enthousiasme. L'analyse pilotée par

le chercheur Mattias Neyt pose une question simple : « Les médicaments innovants contre le cancer ont-ils toujours une réelle valeur ajoutée ? » Et la réponse est non. « Sur la base de nos observations, [...] les médicaments anticancéreux apportent une amélioration nulle ou limitée de la survie globale, mais génèrent une forte augmentation des dépenses brutes. » Important à signaler : on évoque des cancers à des stades (très) avancés. L'espoir reste de mise pour les dépistages précoces.

Comment le KCE est-il arrivé à ce constat ?

## **BIAIS POSITIF, BILAN NÉGATIF**

Le KCE s'est appuyé sur des études récentes et l'analyse de 40 médicaments innovants utilisés dans 12 cancers assez fréquents. Pour choisir les 40 médicaments, il a demandé à des experts externes de proposer des exemples « positifs » (c'est-à-dire des médicaments



**« Les médicaments anticancéreux apportent une amélioration nulle ou limitée de la survie globale. »**

Mattias Neyt (KCE).



espérés avec une importante valeur ajoutée). Malgré ce biais, le résultat sur l'efficacité de ces médicaments est négatif. Seule la moitié des indications étudiées présente des améliorations de la survie, et elles s'accompagnent presque toujours d'une forte augmentation des dépenses brutes et du coût moyen des traitements.

Catherine Lucet, experte médecin à Solidaris, siège au conseil d'administration du KCE. Avant, elle traitait les dossiers de remboursement pour la Commission de remboursement du médicament (CRM) (lire l'encadré page 40) à l'Inami. Selon elle, « L'étude met en évidence que les entreprises



BELGA IMAGE

## LE DEAL DES ARTICLES 111

Les articles 111, anciennement article 81, sont des *Managed Entry Agreements* (MEA). Il s'agit d'un mécanisme de remboursement pour des médicaments innovants, au prix très élevé alors que leur efficacité est incertaine. Depuis 2010, Etat et entreprises peuvent signer un accord de trois ans. Le deal, secret, est le suivant : les pouvoirs publics paient le prix plein, mais l'entreprise pharmaceutique accorde une ristourne confidentielle, le temps de démontrer l'efficacité de son produit. Avantage pour l'Etat : il met très rapidement à disposition de sa population de nouvelles solutions thérapeutiques. Avantage pour l'entreprise : elle vend son médicament à un prix secret, pouvant faire jouer la concurrence entre Etats. Ce qui devait être une procédure exceptionnelle est devenu une voie de remboursement fort empruntée. Sans compter les ristournes, 1,6 milliard d'euros de dépenses relevait de ces contrats confidentiels en 2019. Un montant colossal. Le budget total des médicaments avoisine les quatre milliards. La plupart de ces accords concernent des médicaments contre le cancer.

pharmaceutiques ne prouvent rien concernant l'efficacité de leurs médicaments. On parle souvent d'un petit sous-groupe qui a une amélioration hypothétique mesurée via des indicateurs indirects. »

Son collègue François Perl, directeur du pôle acteur social et citoyen de Solidarisis, complète : « L'étude dit des choses que l'on sait depuis vingt, vingt-cinq ans. Il y a beaucoup de questions sur les bénéfices engrangés et la mise en vente pressée. » Car le KCE met cette absence de preuves en regard du coût de ces médicaments, de plus en plus important. Nombre d'entre eux sont remboursés via une procédure opaque : les

articles 111 (*lire l'encadré ci-contre*). Le budget pour ces produits innovants est passé de 403 millions d'euros en 2016 au milliard en 2019.

### DES PROGRÈS SPECTACULAIRES !

Véronique del Marmol, cheffe du service dermatologie d'Erasmus et présidente d'Euromelanoma Europe, a été en contact quelques mois auparavant avec les chercheurs du KCE et s'étonne des conclusions de l'étude. « Je suis dans la dermatologie depuis 1987 et ces cinq dernières années ont complètement changé le paysage des soins. Avant, on mourrait d'un cancer mélanome (NDLR : de ...

**Tous les jours, des médicaments en oncologie sont testés. La pression sociale et éthique pour qu'ils soient remboursés très tôt est forte.**

... la peau) dans les trois ans. Aujourd'hui, on obtient des survies à long terme.» La professeure cite notamment la nouvelle classe des immunothérapies qui a engendré des résultats remarquables.

Didier Vander Steichel, directeur scientifique de la Fondation contre le cancer, abonde en ce sens, et cite les thérapies cellulaires CAR-T cells « qui donnent des résultats spectaculaires chez certains malades ». Enfin, François Fuks, directeur de l'ULB Cancer Research Center et cofondateur de la spin off Epics Therapeutics, confirme : « Les médicaments innovants fonctionnent, notamment en combinaison. Le rapport est assez dur. Cela me surprend. Je ressens un manque de confiance dans le milieu et on jette l'opprobre sur ces médicaments. Le problème, ce sont les résistances. On administre le traitement et quelques mois, quelques années plus tard, il y a une récurrence. »

Le KCE précise que son rapport ne prend pas en compte les derniers médicaments arrivés sur le marché parce que, pour pouvoir mesurer l'amélioration de la survie,



il faut attendre ces chiffres de survie. Mais le Centre fédéral d'expertise des soins de santé rappelle que les médicaments évalués dans son étude avaient aussi été accueillis avec beaucoup d'optimisme par les oncologues.

Francis Arickx, lui, est directeur de la politique pharmaceutique à l'Inami. C'est son service qui a pris l'initiative de commander cette étude au KCE, en 2017. « La recherche et l'innovation sont un continuum, indique-t-il, et ce type d'étude aura toujours un temps de retard puisqu'il analyse les résultats. »

### COMMENT ÉVALUER ?

Mais comment estimer les avantages obtenus par un médicament innovant ? C'est l'un des soucis pour le KCE. Les études prennent en considération des critères qui n'ont qu'un lien « généralement faible » avec des bénéfices

réels pour le patient. Comme le *progressive free survival*, à savoir l'allongement de vie avec la maladie. « C'est le critère le plus rapide à cerner, mais son impact est le moins important pour le patient, explique Didier Vander Steichel. Quand on veut démontrer l'impact de survie globale, la qualité de vie, c'est plus difficile, plus long. » Or, ce sont les firmes qui fixent la méthodologie des études. Et une fois la mise sur le marché (via l'Europe) et le remboursement (via le pays) obtenus, elles n'ont plus beaucoup d'incitants pour lever l'incertitude autour de leur médicament. Seule une intervention concertée plus en amont, au niveau international, pourrait influencer le contour des études menées.

Dans l'état actuel des choses et selon le KCE, l'accès rapide au marché est favorisé par rapport à la preuve de la valeur ajoutée. Connaître l'inefficacité d'un



**« Ce rapport me surprend. [...] On jette l'opprobre sur ces médicaments. »**

François Fuks (ULB).

## CRM : UN ORGANISME DE L'INAMI

La Commission de remboursement du médicament (CRM) est un organe de l'Inami (Institut national d'assurance maladie-invalidité). La CRM évalue notamment la pertinence du remboursement de médicaments, de l'élargissement d'une indication. Elle est composée de 29 membres, dont des représentants du gouvernement, des scientifiques, les mutualités, les entreprises pharmaceutiques. Le débat se passe essentiellement entre ces deux derniers acteurs des soins de santé. Quand la CRM ne parvient pas à se prononcer sur ou refuse un dossier de médicaments innovants, le dossier passe aux mains du gouvernement.

**Le nombre de cancers est amené à augmenter, notamment à cause de la surexposition de la population au soleil.**



BELGA IMAGE

médicament est pourtant la seule voie pour le refuser. Sinon, « dans cette pièce, le gouvernement joue toujours le mauvais rôle, déclare François Perl. Par rapport aux patients et médecins, il est normal que tout soit tenté. Mais à charge de l'assurance maladie alors que le bénéfice de ces médicaments est très faible, voire nul ? » Pour le directeur du pôle acteur social et citoyen de Solidarité, le cas de ces médicaments illustre surtout la tendance de notre système de soins de santé, qui surfinance le curatif et sous-finance le préventif.

## POIDS LOURDS

Pharma.be, la fédération des entreprises pharmaceutiques, n'entend pourtant pas ouvrir une révision structurelle du mécanisme de remboursement des médicaments innovants. « Nous sommes convaincus que ces conventions ont eu un impact plutôt positif :

d'une part, de nouveaux traitements contre le cancer ont été mis plus rapidement à la disposition des patients en Belgique et, d'autre part, ces conventions ont contribué à une meilleure maîtrise des coûts. » Et de proposer plutôt des recommandations pour une gestion plus efficace de ces dossiers.

L'inquiétude est plus palpable sur les bancs de l'opposition fédérale. Tout en relevant les progrès remarquables des médicaments innovants, Catherine Fonck (CDH), constate : « Il y a eu un basculement dans un usage intensif de ces discussions confidentielles vers 2015-2016. Les conventions 111 d'aujourd'hui sont la pointe de l'iceberg. Avec le volet de la médecine personnalisée, le poids de ces remboursements risque de devenir trop lourd. On ne peut plus continuer comme ça. »

## TRANSPARENCE

Avec le rapport du KCE, c'est le fonctionnement même de la Commission de remboursement du médicament (CRM) qui est mis sur la sellette. Incapable d'imposer ses critères d'évaluation, aréopage sous influence du lobby pharmaceutique, décision sans vision budgétaire. Les critiques pleuvent. Et Catherine Fonck s'interroge : « Au sein même de la CRM se trouvent les syndicats, les représentants des ministres. Comment assure-t-elle le suivi de ses décisions ? Utilise-t-elle tous les leviers à sa disposition ? »

La CRM coupable ? Plutôt victime selon Francis Arickx (Inami). Et dépassée. « Les traitements prétendus innovants suscitent beaucoup d'attentes, et de pression de la part du corps médical, des patients, pour un accès rapide. Notre processus classique de validation, linéaire, ne fonctionne plus. On doit travailler dans un système de connaissance en constante évolution du médicament. La CRM n'est

## ET LE PATIENT ?

Pharma.be en appelle à une analyse plus large des traitements innovants contre le cancer avec des données plus récentes, estimant que la perspective du patient n'est pas abordée dans le rapport du KCE. « Du point de vue du patient, quelques mois de vie en plus font bel et bien une grosse différence. L'innovation donne par ailleurs de l'espoir et offre aussi des alternatives au médecin, pour qu'en cas de gros effets secondaires, il conserve des options thérapeutiques. » Pour l'association, l'analyse du rapport coût-efficacité du KCE ignore donc une grande partie de l'écosystème oncologique.

**« Nous subissons une pression sociale et éthique pour que ce genre de nouveaux médicaments soit remboursé très tôt. »**

*Cabinet du ministre de la Santé, Frank Vandebroucke.*

pas adaptée à cela. Elle est née en 2001, le contexte était complètement différent. »

En attendant la grande réforme de la commission, la transparence sur les conventions 111 sera facilitée par une récente loi qui permet au Parlement de mandater la Cour des comptes pour analyser les médicaments sous convention 111. Bémol : elle ne vaut que pour les prochaines conventions.

Le cabinet du ministre de la Santé Frank Vandebroucke a reçu le message 5 sur 5. Il se dit « déçu par les résultats de cette étude, qui s'inscrivent dans le prolongement des études internationales publiées. [...] Nous subissons donc une pression sociale et éthique pour que ce genre de nouveaux médicaments soit remboursé très tôt. » Face à l'absence de résultat probant, le ministre a l'intention de rebattre les cartes. « En tant que pouvoirs publics, nous souhaitons évidemment dépenser efficacement le budget disponible pour des médicaments qui aident réellement les patients. » Et d'encourager la prise en compte des recommandations de l'étude. Dont un débat sociétal sur ces thérapies innovantes. ▣