

**Faculté de santé publique**

# **État des lieux sur le remboursement des médicaments orphelins en Belgique**

Mémoire réalisé par  
**Océane Borceux**

Promotrice  
**Sandy Tubeuf**

Année académique 2020-2021  
**Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée**



**Faculté de santé publique**

# **État des lieux sur le remboursement des médicaments orphelins en Belgique**

Mémoire réalisé par  
**Océane Borceux**

Promotrice  
**Sandy Tubeuf**

Année académique 2020-2021  
**Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée**

## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au développement de ce mémoire.

Dans un premier temps, je tenais à remercier tout particulièrement ma promotrice, Professeure Sandy Tubeuf pour sa disponibilité, son aide et ses précieux conseils qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Je souhaite adresser toute ma reconnaissance à ma lectrice, Professeure Séverine Henrard pour son aide et ses réponses, ainsi qu'à Marc Dooms pour ses critiques et idées constructives.

Je remercie également les assistantes du cours de statistiques qui m'ont aidée à l'analyse de mes résultats.

Un remerciement tout particulier à mon compagnon, qui a su me soutenir et me rassurer tout au long de ce mémoire.

Un grand merci également à mes parents et à mes frères et sœur ainsi qu'à mes belles-sœurs pour leurs encouragements, leur patience, leur confiance et leurs conseils.

Enfin, je tiens à remercier mes ami(e)s et tout spécialement Chloé, mon super binôme, pour leur soutien inestimable.

*Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.*

*Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain.*

## Table des matières

Remerciements.....	6
Table des matières.....	8
Liste et table : abréviations .....	10
Liste et table : tableaux .....	12
Liste et table : figures.....	13
1. Introduction.....	1
2. Cadre théorique.....	2
2.1. Autorisation de mise sur le marché européen : .....	5
2.1.1. Procédure centralisée : .....	6
2.1.2. Procédure décentralisée (DCP) ou de reconnaissance mutuelle (MRP) :.....	7
2.1.3. Autorisation de mise sur le marché national :.....	8
2.2. Procédure de demande de prix maximum .....	8
2.3. Procédure de remboursement des médicaments en Belgique .....	10
2.3.1. Critère d'évaluation du remboursement.....	11
2.3.2. Notification ministérielle .....	14
2.4. Les procédures particulières.....	17
2.4.1. Particularité : articles 111/112/113 .....	17
2.4.2. L'usage compassionnel et le programme médical d'urgence .....	18
2.5. Initiative concernant les maladies rares .....	20
2.5.1. BeNeLuxA .....	20
2.5.2. Fonds spécial de solidarité (FSS).....	21
3. Matériel et méthodes.....	22
4. Résultats.....	25
4.1. Caractéristiques des échantillons .....	25
4.1.1. Groupe 1 : Médicaments ayant obtenu une décision ministérielle .....	26
4.1.2. Groupe 2 : Médicaments ayant une procédure en cours en Belgique.....	29
4.1.3. Groupe 3 : Médicaments n'ayant eu aucune demande de remboursement.....	31
4.1.4. Groupe 4 : Les médicaments dont la demande a été arrêtée en cours de procédure.....	33
4.2. Analyse de la base de données .....	35
4.2.1. Analyse de groupes entre les médicaments ayant une procédure 112 et ceux ayant eu une décision positive .....	36
5. Discussion.....	38

5.1. Interprétation des résultats .....	38
5.2. Comparaison de nos résultats par rapport à un traitement non orphelin.....	44
5.3. Limites de la recherche .....	45
5.4. Perspectives pour l'avenir .....	46
6. Conclusion .....	48
Bibliographie.....	49

## Liste et table : abréviations

**AFMPS** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**AR** : Arrêté Royal

**ATC** : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

**CAIT** : Commission d’Avis en cas d’Intervention Temporaire dans l’usage d’un médicament

**CBIP** : Centre Belge d’Information Pharmacothérapeutique

**CE** : Conseil de l’Europe

**CHMP** : *Committee for Medicinal Products for Human Use*

**CMDh** : *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – Human*

**CMH** : Commission pour les Médicaments à usage Humain

**CMS** : *Concerned Member State*

**COMP** : Comité pour les Médicaments Orphelins

**CRM** : Commission de Remboursement des Médicaments

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DCP** : Procédure Décentralisée

**EEE** : Espace Économique Européen

**EMA** : *European Medicines Agency*

**EPAR** : *European Public Assessment Report*

**ETA** : *Early Temporary Authorisation*

**ETR** : *Early Temporary Reimbursement*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**INAMI** : Institut National d’Assurance Maladie-Invalidité

**MRP** : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

**QALY** : *Quality-Adjusted Life Year*

**R&D** : Recherche & Développement

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RMS** : *Reference Member State*

**SMR** : Service Médical Rendu

**SPF** : Service Public Fédéral

**SPSS** : *Statistical Package for the Social Sciences*

**TVA** : Taxe sur la Valeur Ajoutée

**UE** : Union Européenne

## Liste et table : tableaux

Tableau 1 : Critères évalués selon la classe du médicament (AR du 1er février 2018, 2018, p. Art.4 et 6).....	12
Tableau 2 : Description des variables de la base de données .....	24
Tableau 3 : Informations sur la prévalence du groupe 1 (n = 26).....	28
Tableau 4 : Informations sur la prévalence du groupe 2 (n = 8).....	30
Tableau 5 : Informations sur la prévalence du groupe 3 (n = 14).....	32
Tableau 6 : Informations sur la prévalence du groupe 4 (n = 6).....	34
Tableau 7 : Tableau croisé entre les décisions prises par le.la Ministre et la CRM (n = 21). .....	35
Tableau 8 : Lien entre la décision du.de la Ministre et l'impact budgétaire (n = 17) .....	36
Tableau 9 : Analyse statistique de l'impact budgétaire selon la décision du.de la Ministre (n = 15) .....	37
Tableau 10 : Analyse statistique de la prévalence selon la décision du.de la Ministre (n = 19) ..	37

## Liste et table : figures

Figure 1 : Procédure de remboursement des médicaments en Belgique .....	13
Figure 2 : Systèmes d'affection selon les codes ATC de tous les médicaments de la base de données (n = 46) .....	25
Figure 3 : Âge d'apparition des 56 indications de la base de données (n = 56) .....	26
Figure 4 : Systèmes d'affection principaux selon les codes ATC pour les médicaments ayant reçu une notification ministérielle en % (n = 21). .....	27
Figure 5 : Âge d'apparition des maladies pour les médicaments orphelins ayant reçu une décision ministérielle en % (n = 28).....	27
Figure 6 : Systèmes d'affections principaux selon les codes ATC pour les médicaments ayant une procédure en cours en % (n = 6). .....	30
Figure 7 : Âge d'apparition des maladies dont le traitement est en cours de procédure en % (n = 8). .....	31
Figure 8 : Systèmes d'affection selon les codes ATC des médicaments n'ayant pas eu de demande de remboursement en Belgique en % (n = 14).....	32
Figure 9 : Âge d'apparition des maladies pour les médicaments orphelins n'ayant eu aucune demande de remboursement en % (n=14) .....	33
Figure 10 : Âge d'apparition des maladies dont les médicaments ont vu leur procédure arrêtée en % (n = 6) .....	34
Figure 11 : Répartition des médicaments orphelins selon la prévalence de la maladie en Europe (de Jongh et al., 2019).....	44

## 1. Introduction

Le remboursement des traitements des maladies rares, les médicaments orphelins, est un enjeu important de santé publique. En effet, ces médicaments coûtent extrêmement cher et le budget de la santé est limité. Il n'est donc pas possible de rembourser tous les traitements disponibles sous peine de devoir faire des économies dans une autre partie du budget de la santé. C'est le principe d'efficience. Le but est d'atteindre un objectif en employant le moins de ressources possibles afin de pouvoir les allouer à d'autres choses.

Cependant, de plus en plus de maladies rares sont identifiées dans le monde et à l'heure actuelle, beaucoup n'ont pas de traitement. De plus, l'accès à certains traitements ainsi que les critères utilisés pour leur remboursement varient d'un pays à l'autre, alors même que les patients sont similaires, cliniquement parlant, dans tous les pays du monde. Dès lors, sur base de quels critères, le Ministère de la santé belge décide-t-il quels sont les traitements à rembourser ? Les critères observés sont-ils ceux qui sont explicités dans la loi ou en existe-t-il d'autres ? Le/la Ministre suit-il/elle systématiquement l'avis de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) ou va-t-il/elle à son encontre ?

Dans ce cadre, nous avons décidé d'axer la recherche sur la question suivante :

***En quoi certains critères explicites ou implicites peuvent-ils influencer la décision de remboursement d'un médicament pour une maladie rare en Belgique ?***

Afin de répondre à cette question, le cadre théorique expliquant les procédures permettant d'accéder au remboursement d'une spécialité pharmaceutique en Belgique sera détaillé. Ensuite, sur la base de ce cadre et des documents récupérés auprès des institutions belges participant à ces processus, une identification des critères, explicites et implicites, impliqués dans les prises de décisions a été réalisée. Finalement, une discussion a été rédigée, mettant ainsi en avant les critères d'usage par rapport à ceux prescrits dans les lois et règlements associés ainsi que les limites et perspectives futures.

L'hypothèse de départ de ce mémoire est que la décision du/la Ministre et l'avis de la Commission de Remboursement des Médicaments ne s'appuient pas sur le seul prix du médicament, mais que d'autres critères moins explicites sont pris en compte.

## 2. Cadre théorique

Avant de développer ce mémoire, il est important de revenir sur quelques définitions et statistiques pour mieux comprendre le sujet.

Tout d'abord, une **maladie rare** est définie comme étant : « *Une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique avec une prévalence ne dépassant pas 50 patients sur 100 000 dans l'Union Européenne* » (Règlement (CE) No 141/2000, 2000). Il existe actuellement plus de 8 000 maladies rares dans le monde<sup>1</sup>. Elles se distinguent des **maladies orphelines** qui sont des affections n'ayant pas de traitement, autre qu'une thérapie symptomatique. Ces deux termes sont souvent confondus, car la majorité des maladies rares sont également orphelines. En effet, sur environ 8 000 affections rares, il n'existe actuellement qu'environ 120 médicaments qui ont une désignation orpheline ainsi qu'une autorisation de mise sur le marché en Europe<sup>2</sup>. À savoir que des traitements sans cette désignation peuvent également être utilisés pour certaines de ces maladies.

Afin de soigner ces maladies, différentes méthodes de traitements sont développées et peuvent consister en des chirurgies, des radiothérapies, des médicaments ... Dans le cadre de ce mémoire, une focalisation sera faite uniquement sur les médicaments contre les maladies rares.

Il est donc intéressant, pour commencer, de déterminer ce qu'est un **médicament**. La loi du 25 mars 1964 à l'article 1 donne comme définition : « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrées en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.* » (Loi sur les médicaments, 1964). Un **médicament orphelin** est donc, selon l'INAMI, « *un produit pharmaceutique destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas de moyen préventif,*

---

<sup>1</sup> Réseau Maladies Rares Méditerranée. (2017). Maladies Rares : Définition. <https://www.reseau-maladies-rares.fr/definition-maladie-rare>

<sup>2</sup> European Medicines Agency. (2021, mars). Medicines. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_types/ema\\_orphan\\_medicine](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/search_api_aggregation_ema_medicine_types/ema_orphan_medicine)

*diagnostique ou de traitement, ou s'il en existe, celui-ci apporte un bénéfice significatif au patient. »<sup>3</sup>.*

La **désignation orpheline** peut être obtenue auprès de l'*European Medicines Agency* (EMA) ou auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Elle est valable pour une durée de 10 ans. Le médicament doit répondre, pour cela, à différents critères présents dans l'article 3 du Règlement (CE) No 141/2000 de 2000 :

- 1) Il doit être indiqué pour une maladie rare, donc être un traitement pour une maladie dont la prévalence est de tout au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne (UE)

**ou**

il a pour but de traiter des affections mortelles, invalidantes ou graves et chroniques et qui, sans incitations, ne serait pas commercialiser par les firmes car il ne générerait pas un bénéfice suffisant.

- 2) Il ne doit pas y avoir de traitement diagnostic, préventif ou curatif de cette maladie déjà autorisée dans l'Union européenne. Si une autre méthode existe, il faut prouver le bénéfice supplémentaire apporté par le nouveau traitement comparativement à l'ancien.

Afin d'accorder la désignation orpheline, la Commission européenne demande enfin un avis au Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP) qui a pour mission d'analyser les demandes de désignations orphelines déposées. La procédure prend environ 120 jours. (Règlement (CE) No 141/2000, 2000, art. 4)

Cette désignation donne les avantages suivants à la firme pharmaceutique pour le médicament concerné (Règlement (CE) No 141/2000, 2000, Art. 6-9) :

- 1) **10 ans d'exclusivité sur le médicament** : cela garantit pendant 10 ans qu'un État membre ne peut pas donner une autorisation de mise sur le marché pour un médicament avec la même substance active et pour la même indication que le traitement ayant la désignation orpheline. En revanche, cela n'empêche pas la

---

<sup>3</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2021, mai). Les médicaments orphelins. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/orphelin/Pages/default.aspx>

mise sur le marché d'un produit pour la même indication, mais n'ayant pas la même substance active, car cela serait une restriction injustifiée envers une innovation thérapeutique.

- 2) **Une aide pour le développement du médicament** : cela consiste en un avis scientifique concernant les différents tests et essais cliniques devant être faits pour avoir des preuves de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament.
- 3) **Un accès direct à la procédure centralisée de l'EMA** : cela signifie que la procédure d'évaluation peut être accélérée à 150 jours au lieu de 210.
- 4) **Des incitations financières** : c'est une diminution des frais de procédure par exemple.
- 5) **Un financement de la recherche** : il existe en Europe, un programme pour la recherche et l'innovation qui est spécifiquement créé pour les maladies rares et qui est également restreint aux médicaments porteurs de la désignation orpheline.
- 6) **Des mesures d'incitations nationales éventuelles**. Les firmes peuvent, par exemple, bénéficier d'un *Early Temporary Authorization* ou d'un *Early Temporary Reimbursement* pour les besoins non rencontrés en Belgique. Ces deux accès temporaires sont explicités plus loin dans ce mémoire. Dans notre pays, l'État réduit également les frais de procédures dans le cas des médicaments orphelins (Commission européenne, 2015).

Après la désignation orpheline et afin de pouvoir être vendu, le médicament doit obtenir une **autorisation de mise sur le marché (AMM)**. Selon la loi belge du 25 mars 1964 sur les médicaments, « *Aucun médicament ne peut être mis sur le marché sans qu'une autorisation de mise sur le marché [ci-après dénommée " AMM "], n'ait été octroyée, soit par le Ministre ou son délégué conformément aux dispositions de la présente loi et de ses arrêtés d'exécution, soit par la Commission européenne conformément au droit communautaire.* » (Loi sur les médicaments, 1964).

Il faut, dès lors, avant toute demande de remboursement, que le médicament ait cette autorisation. Il existe donc plusieurs procédures d'autorisation de mise du le marché possibles.

Elle peut être soit européenne, soit nationale. L'institution auprès de laquelle est faite la demande dépendra du type de procédure suivie.

## 2.1. Autorisation de mise sur le marché européen :

Dans le cadre de l'Union européenne, la demande doit être introduite auprès de l'Agence européenne des Médicaments (EMA). Plusieurs procédures existent : une procédure centralisée, une procédure de reconnaissance mutuelle et une procédure décentralisée.

Le suivi de la procédure centralisée est obligatoire dans les cas suivants<sup>4</sup> :

- 1) Des médicaments issus d'un procédé biotechnologique ;
- 2) De nouveaux médicaments destinés au traitement du cancer, du sida, des maladies neurodégénératives, du diabète, des maladies virales, des maladies auto-immunes et d'autres dysfonctionnements du système immunitaire ;
- 3) Des médicaments qui ont été indiqués comme orphelins et pour le traitement de maladies rares.

Pour les médicaments ne devant pas obligatoirement suivre cette procédure, les firmes peuvent choisir le processus qu'elles souhaitent.

Selon les conditions imposées par l'Union européenne, les médicaments ayant une désignation orpheline sont donc obligés de suivre une procédure d'autorisation de mise sur le marché centralisée.

Des 4 procédures décrites ci-après, il peut résulter trois sortes d'autorisations de mise sur le marché (Joubert, 2010, p. 55-56):

- 1) **Une AMM normale** : valable 5 ans avec possibilité de renouvellement. L'autorisation peut être invalidée si le médicament n'a pas été mis sur le marché dans les trois ans ou s'il a été indisponible pendant trois années consécutives.
- 2) **Une AMM conditionnelle** : valable 1 an au lieu de 5 qui peut être renouvelée. Cette autorisation se fait particulièrement pour les traitements où il y a un manque de données cliniques. Elle est accordée quand la balance bénéfice/risque est positive, qu'il y a un intérêt pour la santé publique que le médicament soit

---

<sup>4</sup> Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. (2020, décembre 16). *Cadre réglementaire*. AFMPS. [https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures\\_damm/Procedures\\_enregistrement/procedure\\_centralisee/cadre\\_reglementaire](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/procedure_centralisee/cadre_reglementaire)

rapidement disponible et que le besoin médical n'est pas actuellement pris en charge.

- 3) **Une AMM sous circonstances exceptionnelles** : cette autorisation se fait quand il n'est pas possible d'obtenir des données cliniques complètes au vu de la petite population de patients. Elle est révisée chaque année. Il y a, dans ce cadre, des études de suivi ainsi que de la pharmacovigilance qui sont mises en place.

### **2.1.1. Procédure centralisée :**

Cette procédure est définie dans le Règlement (CE) No 726/2004 du 31 mars 2004. En suivant le processus centralisé, le dossier remis par la firme est analysé par un comité scientifique, le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

Chaque pays membre de l'Union européenne a un représentant au sein du CHMP. Parmi ceux-ci, deux personnes, appelées rapporteurs, ont la responsabilité de suivre le médicament tout au long de son existence. Ils sont nommés pour chaque médicament qui demande une autorisation de mise sur le marché.

Si la demande correspond à une première inscription, 210 jours maximum sont donnés au CHMP pour rédiger une évaluation définitive. Dans le cas où, pendant le processus, des questions sont posées à la firme, ce temps peut être interrompu pour lui laisser la possibilité de répondre. L'évaluation finale, aussi appelée « opinion » est remise à la Commission européenne afin que celle-ci puisse finaliser sa décision.<sup>5</sup>

Si la réponse est positive, un résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice sont produits et la firme pharmaceutique reçoit un numéro d'autorisation de mise sur le marché européen. Que la réponse soit positive ou non, un *European Public Assessment Report* (EPAR) est établi et publié sur le site de l'*European Medicines Agency*.

La Commission européenne a un maximum de 67 jours après la réception de l'avis de CHMP pour finaliser sa décision.

---

<sup>5</sup> Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. (2021, décembre 16). *Procédure centralisée : Généralités*. AFMPS.

[https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures\\_damm/Procedures\\_enregistrement/procedure\\_centralisee/generalites](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/procedure_centralisee/generalites)

En suivant cette procédure, l'autorisation de mise sur le marché sera valable dans tous les pays de l'Union européenne et également, au sein de l'Espace Économique Européen (EEE).

### **2.1.2. Procédure décentralisée (DCP) ou de reconnaissance mutuelle (MRP)<sup>6</sup> :**

Certains médicaments ne sont pas dans l'obligation de suivre la procédure centralisée. Dans ce cas, les firmes peuvent introduire des procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle.

La **procédure décentralisée** permet à un médicament d'être autorisé simultanément dans plusieurs États de l'Union Européenne sans autorisation préalable reçue d'un autre État membre ou de l'UE. Cette démarche démarre donc en même temps dans tous les pays choisis par la firme.

La **procédure de reconnaissance mutuelle** peut être appliquée quand une autorisation de mise sur le marché a déjà été attribuée dans un État membre de l'Union Européenne. Ce dernier sera considéré comme État membre de référence (RMS : *reference member state*). L'État membre concerné (CMS : *concerned member state*) se base donc sur l'évaluation faite par le RMS pour obtenir une autorisation de mise sur le marché identique.

Il est important de préciser que peu importe le mode d'autorisation suivi par la firme, les règles et critères sont identiques dans toute l'Union Européenne.

Dans ces procédures, les dossiers sont analysés par les organes scientifiques nationaux au sein du CMS et du RMS. En Belgique, c'est la Commission pour les Médicaments à usage Humain (CMH), au sein de l'AFMPS, qui est responsable de fournir des avis sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Celle-ci se base sur la balance bénéfice/risque d'un médicament et pour cela, elle regarde trois critères : la qualité, la sécurité et l'efficacité du traitement. Après l'évaluation de la CMH, la firme obtiendra une décision du/de la Ministre de la Santé.

---

<sup>6</sup> Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. (2020, décembre 16). Cadre réglementaire. AFMPS.

[https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures\\_damm/Procedures\\_enregistrement/procedure\\_centralisee/cadre\\_reglementaire](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/procedure_centralisee/cadre_reglementaire)

Dans le cas d'une réponse positive, le médicament recevra une AMM nationale dans chaque État membre inclus dans ces procédures. Si le médicament représente un risque pour la santé publique, alors la demande sera analysée par le *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – Human* (CMDh). Ce groupe est une Commission européenne composée d'un représentant de chaque pays membre. Il intervient pour toute question scientifique ou de procédure concernant les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

### **2.1.3. Autorisation de mise sur le marché national :**

Cette procédure est définie dans la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Celle-ci est uniquement suivie si la firme souhaite une AMM pour la Belgique ou comme première étape d'une procédure de reconnaissance mutuelle dont notre pays serait « État membre de référence ».

Cependant, la procédure nationale ne peut pas toujours être utilisée. En effet, il existe des cas où il est obligatoire de suivre la procédure centralisée (cf. 1.1. Autorisation de mise sur le marché européen). Un médicament ayant une désignation orpheline ne peut donc pas suivre cette procédure, car il doit obligatoirement suivre une procédure centralisée<sup>7</sup>. De plus, si l'AMM pour ce médicament est déjà approuvée ou est en cours d'examen dans un autre État membre, une procédure nationale ne peut plus être entreprise.

## **2.2. Procédure de demande de prix maximum<sup>8</sup>**

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, il est nécessaire de contacter le Service Public fédéral (SPF) économie afin d'introduire une demande de prix maximum. En effet, ce document est nécessaire pour la procédure de remboursement. Ces deux demandes (auprès du SPF économie et de la Commission de Remboursement des Médicaments) doivent être introduites le même jour. Elle est également obligatoire pour chaque conditionnement qui est mis sur le marché.

---

<sup>7</sup> Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. (2020, décembre 16). Cadre réglementaire. AFMPS.

[https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures\\_damm/Procedures\\_enregistrement/procedure\\_centralisee/cadre\\_reglementaire](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/procedure_centralisee/cadre_reglementaire)

<sup>8</sup> SPF économie. (2021, janvier 18). Médicaments remboursables originaux à usage humain. <https://economie.fgov.be/fr/themes/ventes/politique-des-prix/prix-reglementes/medicaments-usage-humain/medicaments-originaux/medicaments-remboursables>

Cette procédure vise à déterminer le prix de vente hors usine et taxe sur la valeur ajoutée (TVA) non inclus. Cependant, les firmes demandent, la plupart du temps, que le.la Ministre de l'Économie calcule également le prix de vente au public, TVA comprise.

Le.la Ministre de l'Économie prend une décision après avis de la Commission des prix des spécialités pharmaceutiques. Il.elle a un délai de 90 jours pour donner et motiver sa décision selon des critères qui sont définis comme objectifs et vérifiables. Ces critères sont des éléments déterminants du dossier qui sont pris en compte.

Le.la Ministre doit également décider des marges maximales de distribution du grossiste et du.de la pharmacien.ne. Ces montants ne pourront pas être dépassés, mais la firme peut pratiquer des prix plus bas.

Dans le cas où le.la Ministre ne remet pas sa décision dans le temps réglementaire, la firme peut pratiquer le prix qu'elle a demandé. L'entreprise pharmaceutique a également un droit de contestation. La réfutation peut se faire à l'amiable via une demande de révision de la décision. Pour cela, le dossier de contestation doit apporter de nouveaux éléments économiques pour justifier le plus adéquatement la demande. Après cela, c'est à nouveau au.à la Ministre de donner et motiver sa décision. La firme pharmaceutique peut également contester la décision en introduisant, dans les 60 jours de la notification, un recours en annulation devant le Conseil d'État.

Concernant les médicaments innovants, la procédure administrative a été un peu assouplie. En effet, la firme ne doit plus attendre que l'autorisation de mise sur le marché soit clôturée pour pouvoir introduire sa demande. Elle pourra la faire une fois que le CHMP a remis un avis positif. Cela permet une mise sur le marché plus rapide de ces traitements innovants.

Pour introduire une demande, la firme pharmaceutique doit introduire un dossier contenant les informations suivantes :

- 1) *«La raison sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de commercialisation ;*
- 2) *La dénomination, la forme pharmaceutique, l'indication précise et le cas échéant, les améliorations thérapeutiques du médicament ;*

- 3) *Pour tout nouveau médicament, une copie de l'attestation d'enregistrement délivrée par le SPF Santé publique (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé) ;*
- 4) *Pour tout nouveau médicament, la copie de la notice scientifique et de la notice destinée au public ;*
- 5) *Pour les médicaments importés de façon parallèle, une copie de l'autorisation d'importation parallèle et de la notice destinée au public ;*
- 6) *La justification chiffrée de manière précise du prix proposé par les éléments du coût de revient et le cas échéant, les éléments constitutifs du prix de transfert ;*
- 7) *Une copie des comptes annuels des 3 dernières années, si d'application, de la division pharmaceutique ;*
- 8) *Les conditions de marché et de concurrence, et surtout une comparaison avec les prix ex-usines pratiqués dans les États membres de l'Union européenne. »<sup>9</sup>*

La firme pharmaceutique est tenue de justifier le prix ex-usine qu'elle propose. Pour cela, elle doit reprendre des informations comme les coûts de production, de recherche ou encore des frais de publicité ou des charges salariales par exemple. La base de remboursement de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) ainsi que le ticket modérateur vont être calculée selon le prix fixé par le la Ministre de l'Économie.

### 2.3. Procédure de remboursement des médicaments en Belgique

Après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché, la firme peut introduire une demande de remboursement auprès de l'INAMI. Pour se faire, elle prépare un dossier de candidature sur lequel devront figurer (AR du 1er février 2018, 2018, sous-sect. 1-4) :

- 1) L'identification de la spécialité pharmaceutique
- 2) Une copie de la demande faite auprès du SPF économie

---

<sup>9</sup> SPF économie. (2021, janvier 18). Médicaments remboursables originaux à usage humain. <https://economie.fgov.be/fr/themes/ventes/politique-des-prix/prix-reglementes/medicaments-usage-humain/medicaments-originaux/medicaments-remboursables>

- 3) Une proposition relative au remboursement (classe de plus-value, conditions de remboursement, la base de remboursement, la catégorie et le groupe de remboursement)
- 4) Une justification de la proposition relative au remboursement avec des preuves scientifiques, épidémiologiques, économiques ...
- 5) L'autorisation de mise sur le marché émise par le la Ministre de la Santé publique ou par la Commission européenne.

En plus de ce dossier, la firme doit remplir un formulaire d'engagement. Elle s'engage alors à fournir des données correctes dans de brefs délais à la CRM, mais aussi à prendre connaissance et à respecter les obligations de l'Arrêté Royal (AR) du 1<sup>er</sup> février 2018.

À partir de ces documents et d'une analyse approfondie, la CRM, qui se trouve au sein de l'INAMI, va remettre un avis au.à la Ministre. La CRM est constituée de 29 membres<sup>10</sup> :

- Un.e président.e,
- 7 membres ayant un mandat dans une université belge
- 17 représentant.e.s :
  - o 8 des organismes assureurs
  - o 3 des associations professionnelles des pharmaciens
  - o 4 des associations professionnelles du corps médical
  - o 2 des associations professionnelles des industries pharmaceutiques
- 3 représentant.e.s des cabinets des Ministres (un des affaires sociales, un de la santé publique et un des affaires économiques)
- 1 membre qui représente le service d'évaluation et de contrôle médicaux de l'INAMI.

### **2.3.1. Critère d'évaluation du remboursement**

Plusieurs critères ont été définis dans l'Arrêté Royal du 01 Février 2018 « *fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire pour les soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques* ». Ceux-ci sont une base d'évaluation pour décider du remboursement de la spécialité. La classe de plus-value du

---

<sup>10</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2021, mai 7). La Commission de remboursement des médicaments. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/inami/organes/Pages/commission-remboursement-m%C3%A9dicaments.aspx>

médicament va déterminer les critères qui seront pris en compte pour la décision d'inclusion sur la liste des traitements remboursables (Tableau 1). Les médicaments orphelins sont associés à ceux de la classe 1, mais ne doivent pas être accompagnés d'une évaluation pharmaco-économique. Ces différentes classes de plus-value sont expliquées plus loin dans ce mémoire.

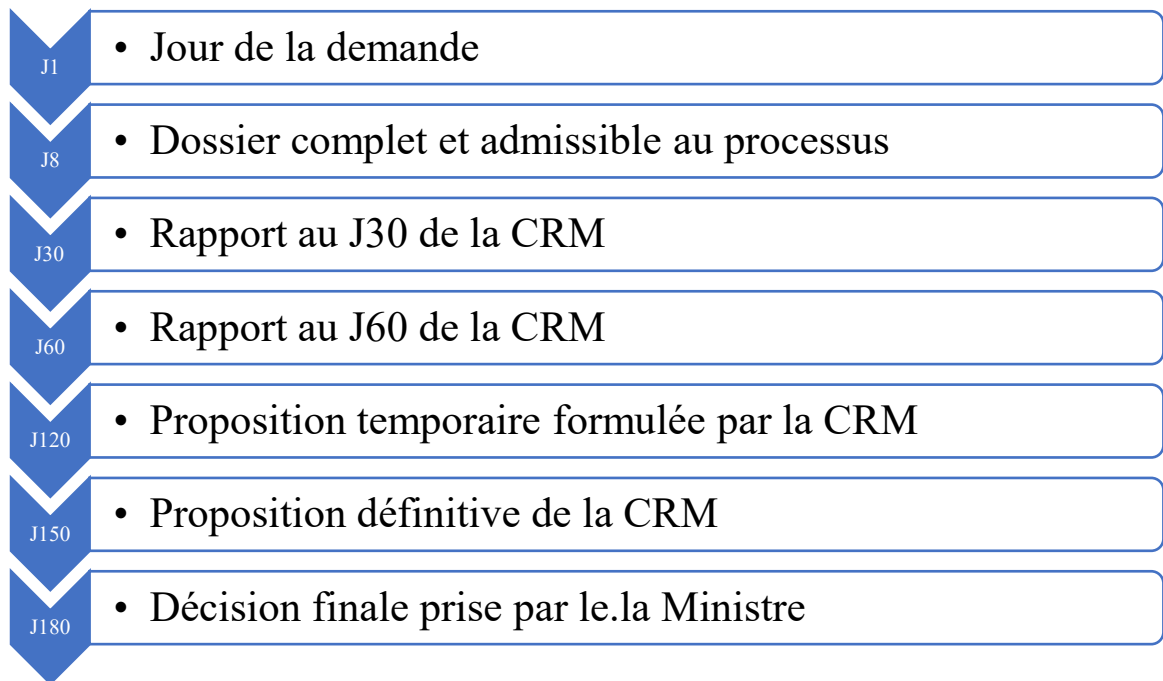
Critères	Classes						
	1	2A	2B	2C	3A	3B	3C
La valeur thérapeutique	X		X	X		X	X
Le prix de la spécialité et la base de remboursement proposés par le demandeur	X	X	X	X	X	X	X
L'intérêt de la spécialité dans la pratique médicale en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux, y compris la pertinence et l'adéquation de la taille du conditionnement en doses journalières en fonction de la thérapie visée	X	X	X	X	X	X	X
L'incidence budgétaire pour l'assurance, compte tenu des objectifs budgétaires	X	X	X	X	X	X	X
Le rapport entre le coût pour l'assurance et la valeur thérapeutique	X						

Tableau 1 : Critères évalués selon la classe du médicament (AR du 1er février 2018, 2018, p. Art.4 et 6)

Cette procédure d'inscription sur la liste des médicaments remboursables contient des délais réglementaires bien définis. En effet, une fois le dossier remis par la firme, la CRM dispose de 8 jours pour vérifier si le dossier est recevable. Ensuite, dans les 30 premiers jours, un premier rapport scientifique est écrit par les experts et la CRM. Après 60 jours, un rapport d'évaluation est également rédigé par les experts. Ce document est transmis à la firme pharmaceutique qui pourra formuler des remarques et répondre aux questions soumises par la CRM. Au jour 120, la Commission soumet une proposition provisoire à la firme. L'entreprise a 10 jours pour y réagir. Au bout de 150 jours maximum, la CRM détermine une proposition finale incluant des conditions de remboursement et des critères de révision. Ce document est transmis à la firme ainsi qu'au Ministère des Affaires sociales. Après maximum 180 jours, le Ministère prend sa décision et en informe l'entreprise pharmaceutique. Celle-ci doit, au cours de la procédure de remboursement, notifier le prix maximum décidé par le SPF économie

à la Commission de remboursement des médicaments. La Figure 1 montre les différentes étapes du processus. (AR du 1er février 2018, 2018)

Il est possible durant la procédure de suspendre pendant un temps son avancée. Cependant, dans les documents récoltées, il n'apparaît pas d'information permettant de savoir si la procédure a été interrompue.



*Figure 1 : Procédure de remboursement des médicaments en Belgique*

Avant de prendre une décision finale, le/la Ministre des Affaires sociales prend connaissance de la proposition de la CRM, de l'avis de l'inspecteur/trice des finances et de l'accord du/de la Ministre du Budget. Le/la Ministre des Affaires sociales peut ne pas suivre l'avis de la CRM en se basant sur des éléments sociaux ou budgétaires. Ces deux possibilités de dérogation ne sont cependant pas explicitées. Un des buts de mon mémoire sera de déterminer, grâce à ma base de données, ce que signifient les besoins sociaux et budgétaires. Ensuite, le/la Ministre transmet sa décision à la firme et fournit les raisons motivant ce choix.

Si la décision est positive, la spécialité pharmaceutique est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables après avoir été publiée dans un arrêté ministériel au Moniteur belge.

Si aucune proposition n'est faite par la CRM dans les 150 jours, le/la Ministre devra prendre sa décision de manière autonome. Dans le cas où le/la Ministre ne prend pas de décision

dans les 30 jours prévus, c'est la dernière proposition de la firme pharmaceutique qui sera prise en considération. (AR du 1er février 2018, 2018).

### **2.3.2. Notification ministérielle**

Dans la notification ministérielle concernant la décision prises suite à une demande, sont repris notamment, la base de remboursement (définie selon la classe de plus-value) ainsi que la catégorie de remboursement, mais aussi les conditions éventuelles à remplir pour pouvoir remboursés les patients.

La détermination définitive de la **classe de la plus-value** est faite par le.la Ministre sur la base d'une proposition de la CRM. Si la Commission n'émet pas d'avis, c'est le.la Ministre qui prend la décision et si ce.tte dernier.e n'en communique aucune, ce sera la proposition la plus récente du demandeur qui sera prise en compte.

Les classes sont définies à l'article 5 de l'Arrêté Royal du 01 février 2018 comme suit :

- Classe 1 : les spécialités ont un bénéfice supérieur démontré par rapport à un traitement alternatif existant. Si la plus-value n'est pas prouvée, la spécialité sera en classe 2, si ce n'est pas un médicament qui doit être classé en classe 3.
- Classe 2 : les spécialités n'ont pas de plus-value prouvée par rapport à un autre médicament existant. La classe 2 est séparée en sous-classe :
  - 2A : Les spécialités doivent satisfaire plusieurs conditions cumulatives, à savoir :
    - Les spécialités doivent avoir « *des principes actifs, un code ATC 5<sup>ème</sup> niveau, un dosage et la voie d'administration qui sont identique à la spécialité de référence déjà remboursable* » (AR du 1er février 2018, 2018).
    - Le traitement comparateur ne doit pas avoir le code T qui signifie que ce médicament n'est pas inscrit sur la liste à la suite d'une convention entre la firme et le.la Ministre des Affaires sociales.
    - La firme pharmaceutique doit proposer les mêmes informations de remboursement que le traitement de référence auquel le médicament proposé est comparé.
    - « *Le demandeur propose une base de remboursement conforme à l'article 8, §2, 1<sup>er</sup> alinéa* » (AR du 1er février 2018, 2018). C'est-

à-dire que celle-ci ne pourra pas dépasser la base de remboursement maximale qui est calculée dans le cadre des demandes d'introduction à la liste.

- 2B : ce sont les spécialités qui ne sont comprises ni dans la classe 1, ni dans les sous-classes 2A ou 2C, ni dans la classe 3.
- 2C : ce sont les spécialités qui sont réservées à un usage pédiatrique, mais qui représente une extension de gamme d'un traitement pour adulte déjà remboursable et pour qui une demande de remboursement est faite avec les mêmes modalités à l'exception des conditions d'âge.
- Classe 3 : ce sont principalement les médicaments génériques et les copies. On retrouve trois sous-classes dans celle-ci, la 3A, la 3B et la 3C

Il existe une dernière classe qui est celle des médicaments orphelins. Ceux-ci peuvent être assimilés aux traitements de classe 1.

Ces classes permettent de définir une **base de remboursement** initiale qui représente l'intervention de l'État dans le prix du médicament. Cette base est calculée sur le prix ex-usine, tel qu'il est facturé aux grossistes. Pour la classe 1, le prix ex-usine est discuté selon une proposition de l'entreprise pharmaceutique, sans faire systématiquement une comparaison avec un traitement existant. Pour la classe 2, la base de remboursement va être similaire à celle d'un médicament de référence. Pour la classe 3, les copies et les génériques ont une base de remboursement inférieure à celle de la spécialité originale.

Le **taux de remboursement** peut varier selon les médicaments. 7 catégories possibles existent, chacune associée à un pourcentage. Ce taux n'est pas lié à la plus-value du médicament, mais bien à « *l'importance médico-thérapeutique et du caractère nécessaire de la spécialité* »<sup>11</sup>.

- A : spécialité vitale
- B : spécialité importante sur le plan thérapeutique
- C : médicaments pour le traitement des symptômes
- Cs : vaccin et médicament anti-allergique

---

<sup>11</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020, avril 17). *Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables : Les catégories de remboursement*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/liste-specialites-pharmaceutiques-remboursables-categories-remboursement.aspx>

- Cx : les produits contraceptifs par exemple
- Fa : spécialité vitale avec une base de remboursement comprenant un montant fixe
- Fb : spécialité importante sur le plan thérapeutique avec une base de remboursement comprenant un montant fixe.

En plus de ces catégories, il existe une catégorie D qui rassemble les médicaments qui ne sont pas repris dans l'une des sept précitées. Ce sont des traitements qui ne possèdent pas de remboursement.

Ces catégories font varier le ticket modérateur du patient. Le ticket modérateur représente la part que paye le patient en cas de remboursement partiel. Pour les catégories A/Fa, il n'y a pas de ticket modérateur, car le remboursement est de 100%. De plus, les règles de calcul varient en fonction de l'endroit de délivrance de la spécialité (officine hospitalière ou pharmacie).

Les **conditions de remboursement** sont, quant à elles, réparties dans un des six chapitres suivants<sup>12</sup> :

- Chapitre I : la prescription et le remboursement des médicaments de ce chapitre ne sont pas soumis à une condition particulière.
- Chapitre II : la prescription de ces spécialités reprend des recommandations de la CRM. Ces bonnes pratiques sont contrôlées, par la suite, par le service médical d'évaluation et de contrôle de l'Inami.
- Chapitre III : concerne les liquides de perfusion
- Chapitre IV et IV bis : les spécialités de ce chapitre sont soumises à des conditions particulières, qui limitent l'intervention de l'assurance à certaines indications, groupe de population, dosages, etc. Le médecin-conseil de la mutuelle a pour responsabilité de contrôler le remboursement de ces traitements.
- Chapitre V : dans ce cas, les médicaments sont remboursables mais la firme n'a pas introduit de demande de remboursement en Belgique.

---

<sup>12</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020, septembre 11). *Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables : Les chapitres*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/chapitres/Pages/default.aspx>

- Chapitre VIII : il inclut les médicaments « personnalisés » qui sont remboursés sous certaines conditions, comme par exemple la présence d'un certain biomarqueur.

## 2.4. Les procédures particulières

### 2.4.1. Particularité : articles 111/112/113

Les articles 111/112/113 de l'Arrêté Royal du 1<sup>er</sup> février 2018 représentent les conventions, précédemment appelée « article 81 », qui sont faites entre la firme et le la Ministre de la Santé publique.

Ce type de convention est généralement mis en place lorsque les preuves d'efficacité du traitement sont insuffisantes et lorsque l'impact budgétaire pour l'INAMI n'est pas clair. Elle se clôture après maximum 3 ans. C'est donc un accord assez courant dans le cas des médicaments orphelins.

Cette négociation s'établit entre la firme, des représentants du gouvernement ainsi que des mutuelles. En plus de ces personnes, des membres d'associations professionnelles et des personnalités académiques peuvent être présentes avec une voix consultative. Ces membres essaient de prévoir le remboursement éventuel, les dépassements budgétaires, les résultats cliniques attendus, mais aussi les pénalités en cas de moins bons bilans. Les éléments inclus dans ces conventions restent confidentiels.

Le but de cette convention est d'avertir qu'en cas de mauvais résultat (ex : dépassement de budget ou mauvaise efficacité), il y aura un **partage des risques** entre la firme et l'INAMI.

Au cours de la procédure de remboursement, la firme peut demander de passer une convention. Cela représente deux cas :

- Pas de proposition définitive motivée de la CRM au jour 150.
- Si la CRM propose directement une convention, ce qui peut se faire dès le jour 120.

Cette demande doit être introduite par la firme et n'est autorisée que pour certaines catégories de médicament (Gerken et al., 2017, p. 42) :

- Les médicaments orphelins
- Les médicaments pour lesquels une classe 1 a été demandée.

- 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.

Cette procédure peut démarrer à partir du jour 120, suite à la proposition provisoire de la CRM. Durant cette négociation, le délai de la procédure classique de 180 jours ouvrés est suspendu. Cette suspension peut durer maximum 120 jours (AR du 1er février 2018, 2018; Gerkens et al., 2017, p. 38).

#### **2.4.2. L'usage compassionnel et le programme médical d'urgence**

Selon la loi du 1 mai 2006 portant sur la révision de la législation pharmaceutique, il est possible d'obtenir une dérogation afin de mettre à disposition des patients un médicament qui n'a pas encore d'autorisation de mise sur le marché. Cela peut être réalisé de différentes manières (Loi du 1 mai 2006, 2006) :

- Il peut s'agir d'un **usage compassionnel** qui est défini dans l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004 : « *La mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament (...) à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément (...), soit être en cours d'essais cliniques.* » (Règlement (CE) No 726/2004, 2004). Ce programme ne peut se faire que s'il y a un avis favorable d'un comité éthique et de la Commission pour les Médicaments à usage Humain. L'INAMI est responsable de son organisation et exécution. Pendant toute la durée de ce processus, l'AFMPS est chargée d'évaluer les médicaments dans l'état actuel des sciences. Le programme s'arrête soit à son expiration, soit une fois que la spécialité est mise sur le marché. (Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, 2014)
- Une autre possibilité est le **programme médical d'urgence**. La loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 l'explique comme étant : la mise à disposition « *d'un médicament afin de subvenir aux besoins médicaux d'un patient souffrant d'une maladie chronique,*

*d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie constituant une menace pour la vie, et qui ne peut être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament qui se trouve dans le commerce et qui est autorisée pour le traitement de cette affection. Ce médicament doit avoir une autorisation de mise sur le marché, mais pas pour l'indication concernée par le programme.* » (Loi du 1 mai 2006, 2006). Afin de suivre ce programme, le médicament concerné doit répondre à l'une des conditions ci-dessous :

- Une demande d'AMM est en cours pour cette indication précise, ou
- L'AMM pour cette indication a été donnée, mais le traitement n'est pas encore commercialisé pour cette indication, ou
- les essais cliniques sont en cours ou clôturés et ont démontré la pertinence de traiter la pathologie du patient.

Ces deux programmes permettent de donner un *Early Temporary Authorisation* (ETA) à la firme pour son médicament.

À la suite de cet ETA, l'industrie pharmaceutique peut accéder à un *Early Temporary Reimbursement* (ETR). C'est donc un remboursement temporaire qui permet au patient d'accéder rapidement aux traitements innovants. Cependant, il y a une condition supplémentaire qui vient s'ajouter : l'indication du médicament doit se trouver sur la liste des **besoins médicaux non rencontrés**. Chaque année, l'INAMI publie cette liste sur son site internet<sup>13</sup>

Pour pouvoir accéder au remboursement temporaire, la firme introduit sa demande auprès de la Commission d'avis en cas d'intervention temporaire dans l'usage d'un médicament (CAIT) qui décidera si elle peut y accéder. Ensuite, le Collège des médecins-directeurs de l'INAMI choisira si un soutien financier est donné temporairement<sup>14</sup>. Cela se fait uniquement sur une cohorte de patients bien définis. On appelle donc cette décision : « la

---

<sup>13</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). *Besoin médical non rencontré—Unmet Medical Need*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/unmet-medical-need.aspx>

<sup>14</sup> pharma.be. (2021). *Programme d'usage compassionnel et programme médical d'urgence*. <https://pharma.be/fr/component/tags/tag/54-access.html>

décision de cohorte ». Si elle est positive, le patient ne payera rien pour son traitement. Ce programme est également appelé *Unmet Medical Need* (UMN)<sup>15</sup>.

## 2.5. Initiative concernant les maladies rares

### 2.5.1. BeNeLuxA

Dans le cadre du remboursement des médicaments orphelins, une initiative appelée BeNeLuxA a été créée afin d'obtenir de meilleurs prix sur le marché national. En effet, l'idée de ce projet est de rassembler plusieurs pays afin d'avoir plus de poids dans la négociation avec les firmes pharmaceutiques. L'idée est qu'en rassemblant le nombre de patients de chaque pays, la demande sera plus grande, ce qui permettra de mieux débattre du prix du médicament.

En 2015, la Belgique et les Pays-Bas ont décidé de se grouper afin d'obtenir des prix et des conditions de remboursements identiques. Depuis, le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande ont rejoint cette initiative (Le Galès, 2019).

L'objectif de cette collaboration est donc d'obtenir des prix plus intéressants, mais aussi d'avoir des montants et des accords plus transparents.

Dans le cadre de ce projet, deux types de médicaments sont pris en charge : les médicaments orphelins et les médicaments ayant un impact budgétaire important ou un besoin médical majeur.

Outre la négociation du prix, cette collaboration vise trois autres domaines<sup>16/17</sup> :

- *L'horizon scanning* : c'est la détection de traitement novateur qui pourrait être très important à l'avenir.
- *L'health technology assessment* : ce domaine a pour but d'analyser les différentes innovations sur le marché. Cette collaboration permet l'analyse de l'efficacité, du rapport coût-efficacité et de la sécurité d'une technologie ou d'un médicament.

---

<sup>15</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). *Besoin médical non rencontré—Unmet Medical Need*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/unmet-medical-need.aspx>

<sup>16</sup> santé.lu. (2017, juin 9). *Lancement du nouveau site internet BeNeLuxA*. <https://sante.public.lu/fr/actualites/2017/09/beneluxa-website/index.html>

<sup>17</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2018, juillet). *BeNeLuxA : Collaborer par-delà les frontières pour faciliter l'accès aux médicaments innovants*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/publications/ra2017/themes/Pages/beneluxa.aspx>

- *L'échange d'informations* : c'est un partage de données entre les différents pays concernant les traitements, leur évaluation, les résultats cliniques ...

### **2.5.2. Fonds spécial de solidarité (FSS)<sup>18</sup>**

Il est possible, dans certains cas, d'obtenir un financement des soins par le Fonds Spécial de Solidarité. Ce fond existe depuis 1990 et fait partie de l'INAMI. Chaque année, un budget lui est attribué afin de rembourser des soins aux patients remplissant une des conditions suivantes :

- L'indication pour laquelle le soin est nécessaire est dite « rare », ou
- le patient souffre d'une maladie rare, ou
- le patient nécessite un dispositif médical ou un soin qui est innovant, ou
- un enfant souffre d'une maladie chronique qui nécessite un traitement. , ou
- le patient a besoin de soins médicaux à l'étranger, ou
- le médecin spécialiste demande un remboursement au FSS dans le cadre d'un *Unmet Medical Need*. Cela ne fonctionne que dans le cas des médicaments.

La décision est prise par le Collège des médecins-directeurs. Celui-ci décide de l'acceptation de la demande, mais aussi du montant pour lequel va intervenir le FSS.

Dans le cadre de ce mémoire, les médicaments étant remboursés par ce fonds n'ont pas été analysés. Cependant, il était pertinent de préciser que cette possibilité existe pour que les patients obtiennent un remboursement. Certains traitements analysés dans ce mémoire peuvent, avant leur remboursement, avoir fait l'objet d'une demande auprès du Fonds Spécial de Solidarité.

---

<sup>18</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). *Le Fonds spécial de solidarité (FSS) : Remboursement exceptionnel de prestations médicales*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/fonds-solidarite/Pages/default.aspx>

### 3. Matériel et méthodes

Dans le cadre de ce travail, un mémoire-recherche a été réalisé. Pour cela, une analyse a été développée sur la façon dont est autorisé le remboursement d'un médicament en Belgique, y compris les procédures préalables à cette demande. Ensuite, les particularités de ces mêmes directives dans le cas des médicaments orphelins ont été identifiées.

Afin de réaliser l'analyse, nous avons demandé à la Commission de Remboursement des Médicaments, les documents disponibles concernant les médicaments orphelins ayant eu une autorisation de mise sur le marché européen entre 2016 et 2018. Cette période a été choisie, car les dossiers sont récents et donc, plus facilement récupérables auprès de la CRM. Mais ceux-ci ne sont pas très actuels et ont donc, pour la majorité d'entre eux, déjà reçu une réponse à leur demande.

Parmi les médicaments inclus, une collecte d'information a été possible via la CRM et pour d'autres, un maximum d'éléments ont été recherché auprès de l'EMA (dans les EPAR), de l'AFMPS ainsi que dans le Répertoire Commenté des Médicaments du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP).

Toute la documentation citée précédemment ainsi que le site d'Orphanet ont permis de créer une base de données **unique et originale**. Elle a été réalisée sur le programme Excel et ensuite, transférée sur le *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) afin de réaliser des analyses statistiques.

Cette base de données reprend, tout d'abord, tous les noms des médicaments analysés. Plusieurs critères ont été pris en compte pour déterminer quels traitements étudier : ils devaient avoir une désignation orpheline et également avoir reçu une AMM entre 2016 et 2018.

Ensuite, ils ont été triés en quatre catégories :

- « **Décisions reçues** » : correspond aux médicaments ayant obtenu une décision positive ou négative de la Ministre et de la CRM.
- « **En cours de demande** » : reprends les médicaments ayant leur dossier en cours d'analyse auprès de la CRM.
- « **Non demandé** » : correspond aux médicaments dont la firme n'a pas, à l'heure actuelle, émis de demande auprès de l'INAMI pour obtenir un remboursement.

- « **Procédure stoppée** » reprend les médicaments dont la procédure a été lancée, mais qui s'est arrêtée pour diverses raisons.

Nous avons, ensuite, déterminé différentes colonnes selon les informations disponibles. 31 variables et 46 observations classées en 4 catégories apparaissent ; le tableau 2 fournit une description des différentes variables présentes dans la base de données. Les citations viennent d'un Arrêté Royal du 22 juin 2018 « *modifiant l'arrêté royal du 1er février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques et l'arrêté royal du 3 juillet 1996 portant exécution de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994* ».

Sur base de ces éléments, différentes analyses statistiques sur le programme SPSS ont été réalisées. Tout d'abord, nous avons décrit nos 4 échantillons et effectué plusieurs analyses afin de voir les relations entre différentes variables. Les résultats se trouvent dans la partie suivante de ce mémoire.

Enfin, une analyse a été effectuée afin de mettre en lien le cadre théorique, nos résultats ainsi que des études trouvés dans la littérature. Le but étant de répondre à la question de recherche développée dans la première partie de ce mémoire.

Variable	Description	Type de variable
<b>Nom du médicament</b>	La dénomination commune internationale (DCI) du traitement.	Qualitative
<b>UMN</b>	L'information de la mise en place d'un programme <i>Unmet Medical Need</i>	Nominale
<b>Identifiant EU</b>	Le code unique donné par l'EMA afin de vérifier l'authenticité du médicament	Numérique
<b>Conditions AMM</b>	Les conditions imposées lors de l'autorisation de mise sur le marché	Nominale
<b>Date AMM</b>	La date à laquelle le médicament a reçu son AMM de la part de l'EMA	Numérique
<b>Date de la demande</b>	La date à laquelle la demande de remboursement a été déposée auprès de l'INAMI	Numérique
<b>Date de la notification</b>	La date à laquelle la notification de la décision ministérielle a été transmise à la firme	Numérique
<b>Nombre de jours entre la demande et la notification</b>	Le nombre de jours ouvrés pris par la procédure de demande de remboursement	Numérique
<b>Indication</b>	L'.les indication(s) reprise(s) dans les documents de désignation orpheline de l'EMA	Qualitative
<b>Prévalence</b>	La prévalence de la maladie en Europe selon le document de désignation orpheline trouvé sur le site de l'EMA	Numérique
<b>Nombre de patients en Belgique</b>	Le nombre de patients présentant la maladie qui serait traité par le médicament en Belgique	Numérique
<b>Âge d'apparition</b>	La période de la vie durant laquelle les premiers symptômes de la maladie apparaissent généralement	Ordinale
<b>Code ATC</b>	Le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique. Les médicaments sont catégorisés en groupe selon le système anatomique ainsi que leurs fonctions chimiques et thérapeutiques	Nominale
<b>Système d'affection</b>	Le système du corps humain qui est touché par la maladie. Ils sont définis selon les codes ATC	Nominale
<b>ASMR selon HAS</b>	Le progrès thérapeutique qui est apporté par un traitement par rapport à ce qui existe déjà sur le marché	Ordinale
<b>SMR selon HAS</b>	L'intérêt du médicament par rapport à son efficacité et la gravité de la maladie	Ordinale
<b>Quel problème possible ?</b>	L'information de l'aspect handicapant et menaçant pour la vie selon l'EMA	Nominale
<b>Décision CRM</b>	La décision émise par la CRM dans le rapport définitif	Nominale
<b>Décision Ministre</b>	La décision du.de la Ministre concernant le remboursement du traitement	Nominale
<b>Raison d'écartement d'avis</b>	La raison pour laquelle le.la Ministre s'est écarté.e de la décision de la CRM	Qualitative
<b>Prix public</b>	Le prix de vente au public avec la TVA comprise et fixé par le SPF économie	Numérique
<b>Prix ex-usine</b>	Le montant hors TVA et fixé par le SPF économie	Numérique
<b>Base de remboursement</b>	Le montant de base qui sert à calculer le remboursement	Numérique
<b>Catégorie de remboursement</b>	La catégorie définie par la CRM qui servira de base pour définir le taux de remboursement du médicament	Catégorielle
<b>Chapitre</b>	Le chapitre qui permettra la mise en place des conditions de remboursement	Catégorielle
<b>Classe</b>	La classe de plus-value du médicament	Catégorielle
<b>Révision</b>	Le nombre de mois après lequel le remboursement devra être revu	Numérique
<b>Raison de l'arrêt de procédure</b>	La raison pour laquelle la procédure de demande de remboursement s'est arrêtée	Qualitative
<b>Impact budgétaire (N1)</b>	L'impact budgétaire de niveau 1 qui est l'impact de la spécialité sur le budget des médicaments, sans tenir compte des « <i>effets possibles sur l'usage d'autres spécialités et/ou traitements</i> » sur 3 années cumulées.	Numérique
<b>Impact budgétaire (N2)</b>	L'impact budgétaire incrémentiel sur le budget des médicaments de l'Inami en tenant compte des « <i>effets de l'usage de cette spécialité sur l'usage d'autres spécialités</i> » sur 3 années cumulées.	Numérique
<b>Impact budgétaire (N3)</b>	L'impact incrémentiel de l'usage du médicament sur le budget des soins de santé en prenant en considération « <i>l'effet de l'usage de cette spécialité sur l'usage d'autres soins de santé</i> » sur 3 années cumulées.	Numérique

Tableau 2 : Description des variables de la base de données

## 4. Résultats

### 4.1. Caractéristiques des échantillons

En premier lieu, nous avons réalisé une description de la base de données selon quelques variables. 46 médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché entre 2016 et 2018 ont été analysés. Ils permettent de traiter 56 maladies rares. De plus, 41,3% des spécialités incluses sont actuellement remboursés en Belgique.

Tout d'abord, grâce aux codes ATC, une classifications des différents médicaments selon leur système d'affection a pu être réalisée. Il s'avère que parmi tous les traitements orphelins ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe entre 2016 et 2018, 3 codes ATC ne sont pas représentées : les antiparasitaires (P), le système génito-urinaire (G) et la dermatologie (D). Comme indiqué dans la Figure 2, 37% sont des antinéoplasiques et agents immunomodulants et 21,7% ont pour but de traiter une maladie du système digestif et du métabolisme.

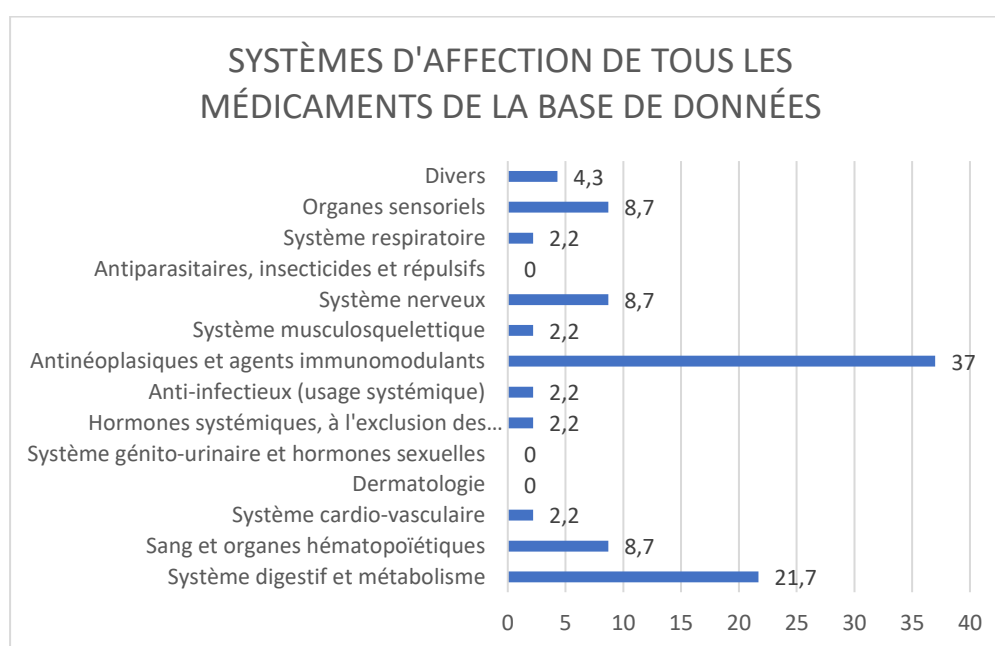


Figure 2 : Systèmes d'affection selon les codes ATC de tous les médicaments de la base de données (n = 46)

Ensuite, nous avons également considéré l'âge d'apparition des symptômes de ces 56 indications (Figure 3). Un tiers des maladies apparaissent à l'âge adulte et 19,6% durant l'enfance. 17,9% sont des pathologies se développant à tout âge. De plus, 7,1% des données sont manquantes, car l'information n'a pas pu être trouvée dans les différents supports consultés.

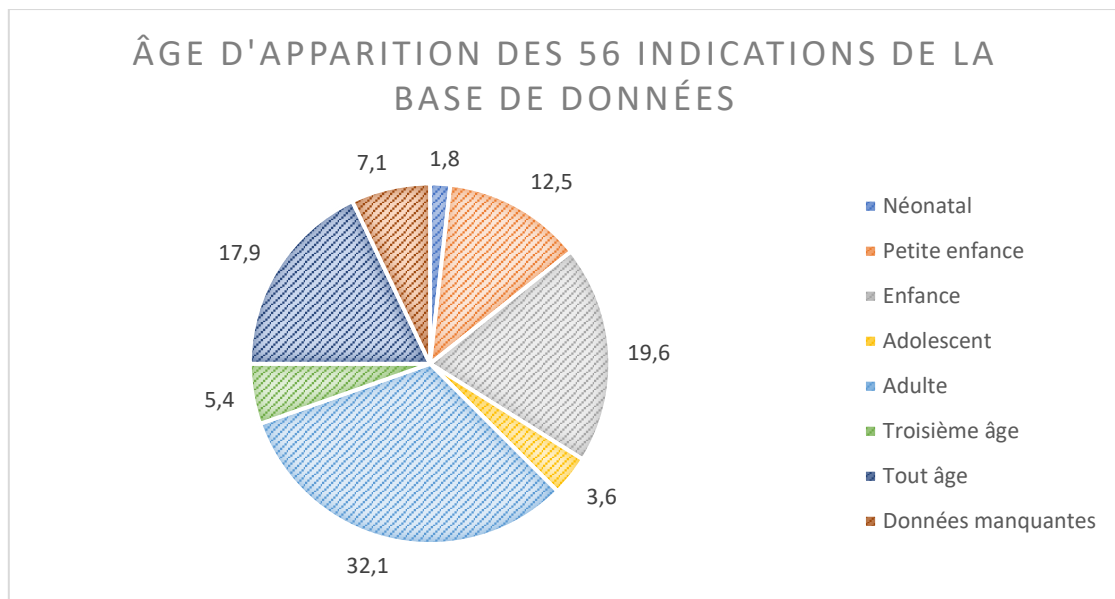


Figure 3 : âge d'apparition des 56 indications de la base de données (n = 56)

Dans un deuxième temps, nous avons décrit, grâce aux statistiques descriptives, les 4 échantillons suivants :

- **Groupe 1** : les médicaments ayant obtenu une décision et notification ministérielle.
- **Groupe 2** : Les traitements ayant une procédure en cours auprès de la Commission de remboursement des médicaments.
- **Groupe 3** : Les médicaments n'ayant eu aucune demande de remboursement en Belgique.
- **Groupe 4** : Les traitements dont la procédure a été arrêtée.

#### **4.1.1. Groupe 1 : Médicaments ayant obtenu une décision ministérielle**

Dans la **première catégorie** de médicaments, ceux ayant obtenu une décision ministérielle, il existe 21 médicaments. Ils ont pour but de traiter 28 maladies rares et représentent 45,7% des traitements au sein de la base de données. Parmi ceux-ci, 90,5% sont remboursés par l'INAMI, dont 52,4% sont sous convention via l'article 112. Seulement deux médicaments ont été refusés par le la Ministre.

Comme montré dans la Figure 4, les traitements sont principalement des antinéoplasiques et agents immunomodulants (42,9%), viennent ensuite, ceux pour une maladie rare du système digestif et du métabolisme (19%). De plus, plusieurs systèmes d'affection ne sont pas touchés par les médicaments de cet échantillon. Par exemple, les médicaments du système respiratoire, ceux de la dermatologie, les hormones, etc.

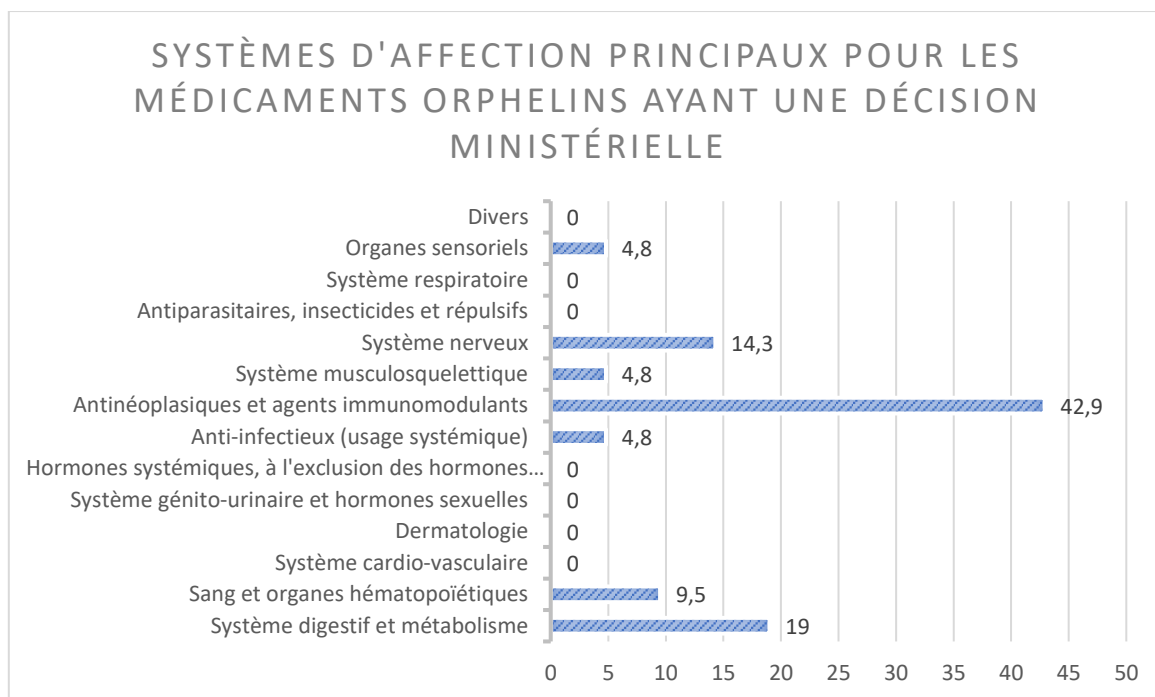


Figure 4 : Systèmes d'affection principaux selon les codes ATC pour les médicaments ayant reçu une notification ministérielle en % (n = 21).

Il apparaît que 35,7% des maladies concernées se développent principalement durant l'âge adulte (Figure 5). 25% commencent durant l'enfance. L'âge d'apparition de la pathologie n'est pas connu pour 3,6% d'entre eux. De plus, les maladies commençant durant l'âge néonatal n'ont pas de traitement inclus dans cet échantillon.

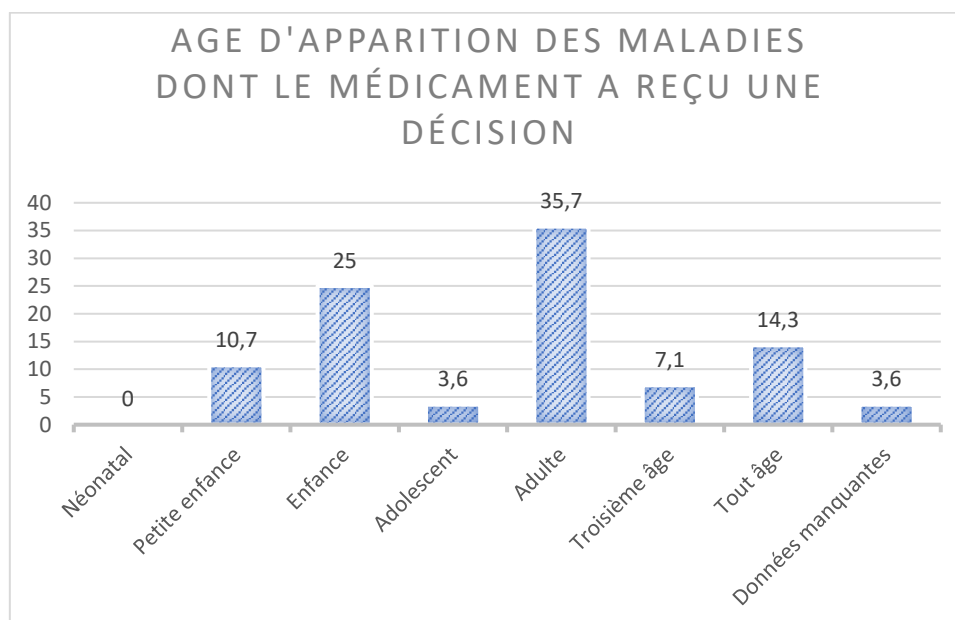


Figure 5 : Âge d'apparition des maladies pour les médicaments orphelins ayant reçu une décision ministérielle en % (n = 28)

La prévalence dans cet échantillon est présentée dans le Tableau 3. En moyenne, 1,66 ( $\pm 1,52$ ) personne sur 10 000 est atteinte par ces maladies. La médiane est de 1 avec un minimum de 0,01 et un maximum de 4,5/10 000 personnes. 26 indications sont incluses dans cette analyse. En effet, 4 observations sont regroupées en 2, car ce sont des variations de la même maladie et donc, une seule prévalence a été prise en compte à chaque fois.

Variable	Moyenne $\pm$ écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Prévalence (/10 000 personnes)	1,66 $\pm$ 1,52	1	0,01	4,5

Tableau 3 : Informations sur la prévalence du groupe 1 ( $n = 26$ )

La majorité des médicaments (61,9%) ont été classés par la CRM dans la catégorie de remboursement A, qui correspond à une spécialité vitale. Concernant la classe de plus-value, 81% se retrouvent dans les médicaments orphelins et 9,5% dans la classe 1. 9,5% des données sont manquantes (pour la classe et pour les catégories de remboursement), ce qui correspond à des décisions négatives de la Commission de remboursement et donc, pour lesquelles aucune proposition de catégorie n'a été émise.

Concernant les informations obtenues auprès de la Haute Autorité de Santé (France), il en ressort que 73,9% des médicaments de cet échantillon ont un service médical rendu important. A propos de l'ASMR de ces mêmes médicaments, 47,8% ont un progrès thérapeutique dit mineur et 34,8% dit absent. Les données ont été obtenues pour les 21 médicaments. Cependant, certains d'entre eux avaient plusieurs ASMR ou SMR en fonction de l'indication. C'est pourquoi, dans cette analyse, l'échantillon contient 23 observations.

Dans cet échantillon, 52,4% des médicaments ont fait l'objet d'un programme d'*Unmet Medical Need* qui, actuellement, est terminé. Un des médicaments fait l'objet d'un UMN en cours et 42,9% n'ont pas fait partie de ce programme.

La procédure de 52,4% des médicaments a abouti au-delà des 180 jours ouvrés prévus dans la loi. Pour ce groupe 1, il manque une donnée, la date de la notification ministérielle n'étant pas présente sur le document consulté. Il apparaît que la médiane en Belgique est de 195,5 jours ouvrés pour que la firme reçoive la notification ministérielle concernant sa demande de remboursement. Le minimum est à 119 et le maximum est à 315 jours ouvrés dans cet échantillon.

Afin d'évaluer le prix de ces médicaments, il a été décidé de prendre en compte la valeur la plus haute présente dans les notifications ministérielles. En effet, pour certains médicaments, le coût varie selon le conditionnement. Le prix médian obtenu pour cet échantillon est 6.858,63 euros, le maximum est 83.300 euros et le minimum est 349 euros. L'information n'a pas été récoltée pour 3 médicaments. Pour l'un d'eux, une rediscussion du prix pour la convention 112 devait avoir lieu et les deux autres n'ont pas été acceptés au remboursement. Dans ce dernier cas, l'estimation du coût annuel par patient de 32.000 euros pour *Ocaliva* et de 400.000-600.000 euros pour *Lamzede*.

Ensuite, nous avons analysé l'impact budgétaire dans cet échantillon. Seul le niveau 1 a été pris en compte, car moins de la moitié des informations des autres niveaux ont pu être recueillies. La médiane est 9.222.004 euros sur 3 ans avec un minimum de 2.060.937,62 euros et un maximum de 77.051.713 euros pour la même durée. Dans cette analyse, 4 données sont manquantes.

Des comparaisons entre différentes variables ont également été effectuées. Tout d'abord, entre les jours de procédure et le système d'affectation. Grâce au coefficient de contingence, il apparaît qu'il n'y a pas de lien entre les jours de procédure supérieurs ou inférieurs à 180 et le système d'affectation ( $C = 0,458$ ,  $p\text{-valeur} = 0,381$ ). Pour un des 21 médicaments, le nombre de jours ouvrés n'a pas pu être calculé.

Enfin, nous avons essayé d'établir la relation entre les jours ouvrés (supérieurs ou inférieurs à 180 jours) et l'âge d'apparition des symptômes. Dans ce cas également, un coefficient de contingence a été réalisé. Il ressort qu'il n'y a pas de lien entre ces deux variables ( $C = 0,497$ ,  $p\text{-valeur} = 0,283$ ).

#### **4.1.2. Groupe 2 : Médicaments ayant une procédure en cours en Belgique**

Dans la **seconde catégorie** de médicaments, ceux ayant une procédure en cours, 6 traitements sont analysés. Ils ont pour but de soigner 8 maladies rares et représentent 13% de la base de données.

Comme indiqué dans la Figure 6, 50% d'entre eux sont des antinéoplasiques et agents immunomodulants. 3 catégories représentent chacune 16,7% : les organes sensoriels, le système respiratoire et sang et organe hématopoïétiques.

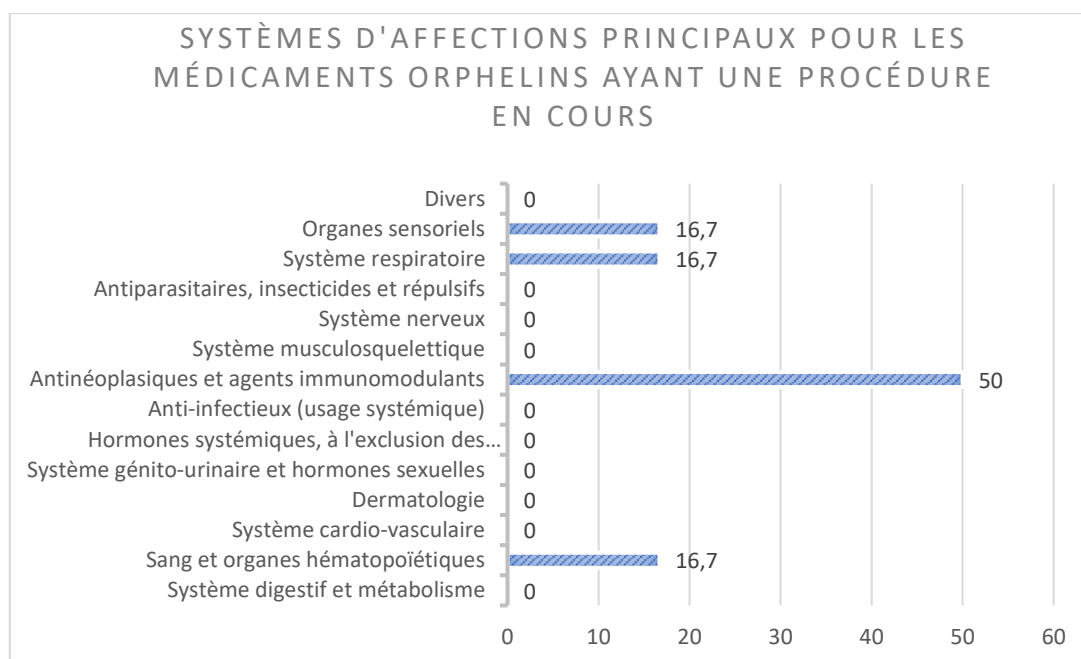


Figure 6 : Systèmes d'affections principaux selon les codes ATC pour les médicaments ayant une procédure en cours en % (n = 6).

Grâce au programme SPSS, des analyses sur la variable prévalence ont été réalisées (Tableau 4). Sur 10 000 personnes, la moyenne et l'écart-type sont respectivement de 1,82 et 1,59. Quant à la médiane, elle s'élève à 1 avec un minimum de 0,27 et un maximum de 4,5 sur 10 000 individus.

Variable	Moyenne ± écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Prévalence (/10 000 personnes)	1,82 ± 1,59	1	0,27	4,5

Tableau 4 : Informations sur la prévalence du groupe 2 (n = 8)

À l'observation des âges d'apparition des maladies concernées par ces traitements, aucune tendance générale ne se dégage. Cependant, aucun médicament n'existe, dans ce groupe 2, pour les pathologies apparaissant durant la période néonatale et durant le troisième âge comme le montre la Figure 7.

Dans cette analyse, l'échantillon contient 8 observations. En effet, certains médicaments ont plusieurs indications avec des âges d'apparition de la maladie à des périodes différentes. Par exemple, le *Luxturna* a deux indications : l'amaurose congénitale de Leber et la rétinite pigmentaire. Dans le premier cas, les symptômes débutent principalement durant la petite enfance et dans le second, à l'adolescence.

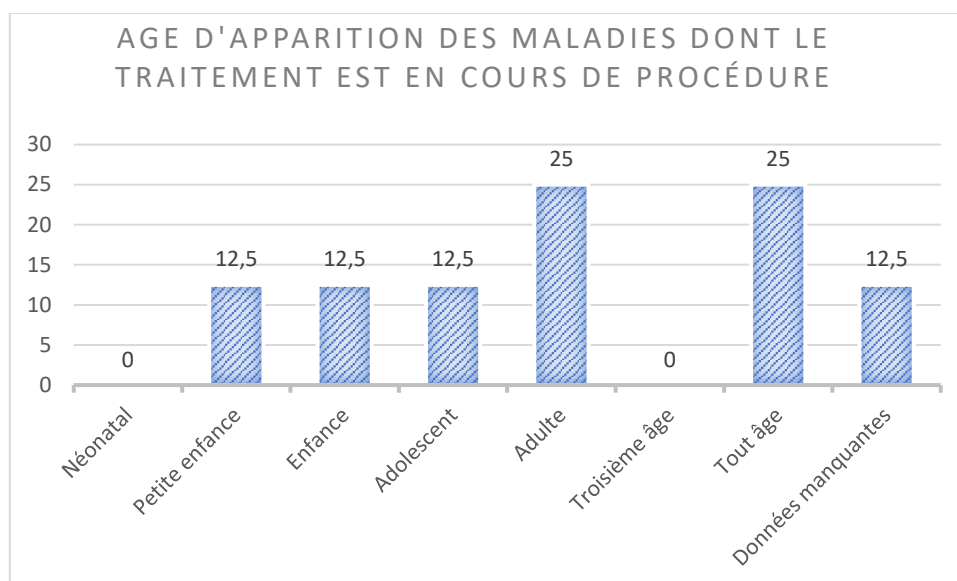


Figure 7 : Âge d'apparition des maladies dont le traitement est en cours de procédure en % (n = 8).

Concernant le service médical rendu de cet échantillon de médicament, 85,7% d'entre eux sont dits importants. Pour l'ASMR, 57,1% ont un progrès thérapeutique mineur et 28,6% en ont un modéré. Pour cette analyse, le nombre d'observations est 7, car pour un des médicaments, plusieurs indications existent et n'ont pas le même service médical rendu. Le *Takhzyro* a, pour un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, un SMR important et pour une thérapie de seconde intention, un SMR insuffisant.

83,3% des médicaments de cet échantillon n'ont pas fait l'objet d'un programme UMN ou d'un autre programme d'*Early Temporary Authorisation*.

#### 4.1.3. Groupe 3 : Médicaments n'ayant eu aucune demande de remboursement

14 médicaments se retrouvent dans cette **troisième catégorie**. Ils représentent 30,4% des spécialités pharmaceutiques au sein de la base de données et permettent de traiter 14 maladies rares différentes.

La prévalence de ce groupe 3 est en moyenne de 2,25 ( $\pm$  1,69) sur 10 000 individus (Tableau 5). Le minimum est 0,001, le maximum de 4,8 et la médiane de 2,85 par 10 000 personnes.

Variable	Moyenne ± écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Prévalence (/10 000 personnes)	2,25 ± 1,69	2,85	0,001	4,8

Tableau 5 : Informations sur la prévalence du groupe 3 (n = 14)

Un tiers des traitements de cette catégorie ont pour but de soigner une maladie du système digestif et du métabolisme (Figure 8). Plusieurs systèmes d'affection ne sont pas traités par des médicaments de cet échantillon. Par exemple, il n'en existe aucun pour le système respiratoire, pour la dermatologie, ou encore en tant qu'anti-infectieux ... 3 catégories ont chacune 14,3% des médicaments : les organes sensoriels, les antinéoplasiques et les divers.

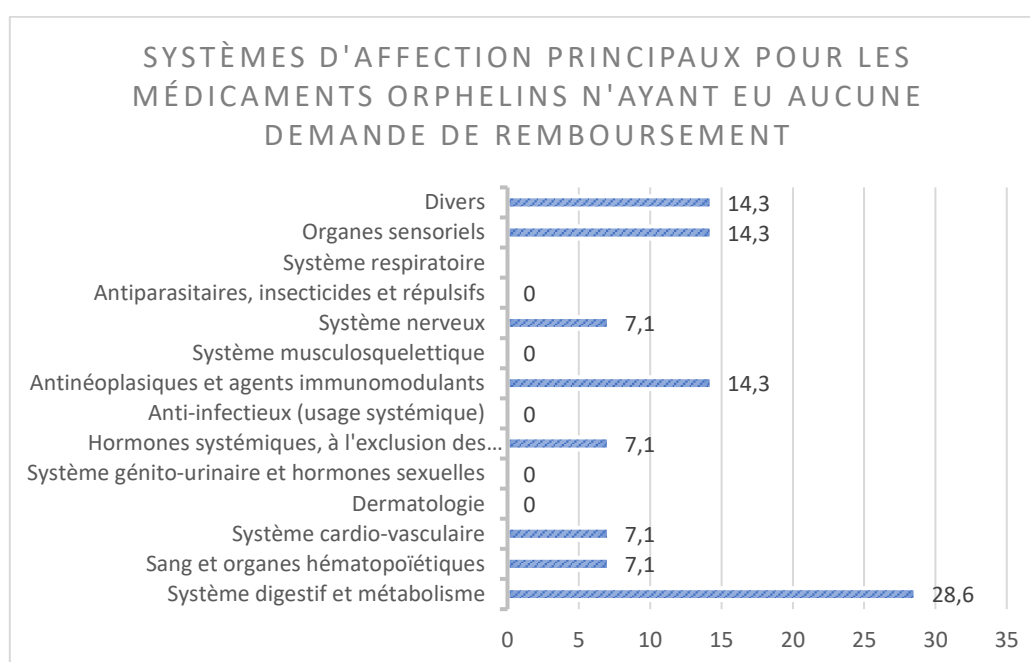


Figure 8 : Systèmes d'affection selon les codes ATC des médicaments n'ayant pas eu de demande de remboursement en Belgique en % (n = 14)

28,6% des médicaments de cette catégorie soignent des maladies qui apparaissent le plus souvent durant toutes les périodes d'âge comme montré dans la Figure 9. En second lieu, ce sont les pathologies de l'enfance qui sont le plus représentées avec 21,4%. Deux catégories sont à 14,3% : l'âge adulte et la petite enfance. Les maladies où les symptômes débutent durant l'adolescence et durant le troisième âge n'existent pas dans cet échantillon. Les données manquantes, quant à elles, viennent du fait qu'aucune information n'a été trouvée dans les divers documents et sites internet.

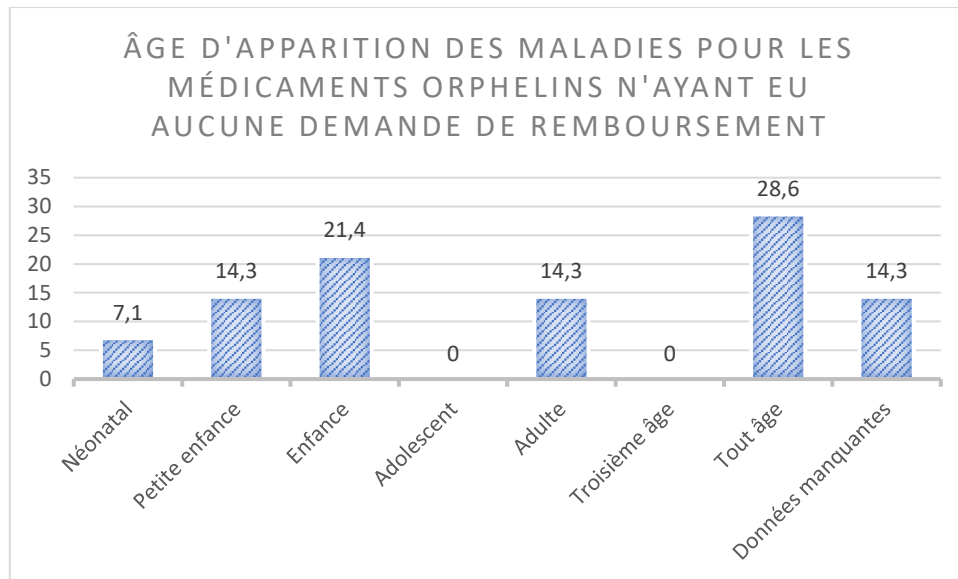


Figure 9 : Âge d'apparition des maladies pour les médicaments orphelins n'ayant eu aucune demande de remboursement en % (n =14)

Aucun des médicaments de cet échantillon n'a fait l'objet d'un programme d'*Early Temporary Authorization*.

71,4% des médicaments ont un service médical rendu important. Il manque des données pour 3 médicaments, comme le *Strimvelis* ou le *Coagadex* ou encore le *Mepsevii*. Ensuite, concernant l'ASMR, 53,8% ont un progrès thérapeutique dit mineur. Pour cette analyse, l'échantillon est de 12 médicaments, car il manque deux informations d'ASMR, le *Mepsevii* et le *Coagadex*.

Dans cet échantillon, aucun traitement n'a fait l'objet d'un programme d'*Early Temporary Authorization* en Belgique.

#### 4.1.4. Groupe 4 : Les médicaments dont la demande a été arrêtée en cours de procédure

Dans cette **quatrième catégorie**, il existe 5 médicaments qui permettent de soigner 6 maladies rares. Les firmes ont suspendu la procédure de 4 traitements (80%) suite au rapport définitif de la Commission de Remboursement des Médicaments. Le dernier (20%) n'a pas continué la procédure, car aucun prix n'était mentionné dans le dossier.

La majorité des médicaments sont des antinéoplasiques et des agents immunomodulants (60%), puis des traitements du système digestif et du métabolisme (40%).

La prévalence, en Europe, des maladies de ce dernier échantillon est, en moyenne, de 2,89 ( $\pm 2$ )/10,000 personnes (Tableau 6). La médiane est, dans ce cas, de 3,95 avec un minimum de 0,2 et un maximum de 4,5 sur 10 000 individus.

Variable	Moyenne $\pm$ écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Prévalence (/10 000 personnes)	2 ,89 $\pm$ 2	3,95	0,2	4,5

Tableau 6 : Informations sur la prévalence du groupe 4 (n = 6)

Comme indiqué dans la Figure 10, la majorité, 66,7%, des maladies traitées par ces médicaments apparaissent durant l'âge adulte. Les pathologies dont les symptômes débutent lors de la petite enfance et du troisième âge représentent chacune 16,7%. Dans cet échantillon, plusieurs catégories d'âges d'apparition de la maladie ne sont pas existantes, à savoir, l'enfance, la période néonatale, l'adolescence et tout âge.

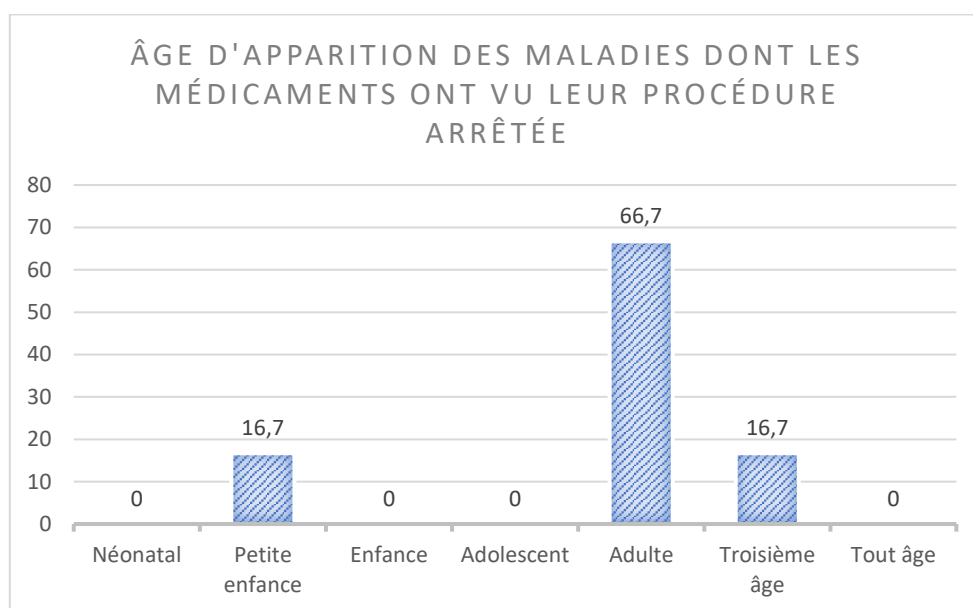


Figure 10 : Âge d'apparition des maladies dont les médicaments ont vu leur procédure arrêtée en % (n = 6)

Dans cette catégorie, 80% des médicaments ont un service médical rendu important et 60% ont un ASMR de 5 qui correspond à une absence de progrès thérapeutique. 40% des traitements ont un programme médical d'urgence en cours, 40% ont été clôturés et 20% n'ont pas une d'introduction d'un *Unmet Medical Need program*.

Enfin, pour cette analyse, les impacts budgétaires de niveau 1 et 2 ont été repris. Pour le niveau 1, la médiane est 30.167.855,85 euros avec un minimum de 10.900.000 euros et un maximum de 62.950.814 euros. Pour le niveau 2, la médiane est de 30.729.617,24 euros avec

un minimum de 10.900.000 euros et un maximum de 36.713.514 euros. Ces impacts budgétaires sont calculés sur 3 années cumulées.

#### 4.2. Analyse de la base de données

En premier lieu, une évaluation de la concordance entre les décisions de la Commission de Remboursement des Médicaments et de celle du.de la Ministre a été réalisée. Il apparaît que sur 21 médicaments, 18 décisions sont en accord. Il y a donc 3 conclusions (14,3%) qui sont différentes entre le choix du.de la Ministre et l’avis de la CRM.

Dans le tableau 7, les cases en vert correspondent à des conclusions qui sont identiques pour la Commission et pour le.la Ministre. Les cases en orange sont des procédures où les deux parties étaient en désaccord.

		Décision Ministre			Total
		Positif	Négatif	Procédure 112	
Décision CRM	Positif	5	0	0	5
	Négatif	2	2	0	4
	Procédure 112	1	0	11	12
Total		8	2	11	21

Tableau 7 : Tableau croisé entre les décisions prises par le.la Ministre et la CRM (n = 21).

Afin de déterminer la concordance statistiquement, nous avons réalisé un test de Kappa de Cohen. Le résultat est de 0,759, ce qui signifie qu’il existe un bon accord entre le.la Ministre et la Commission de Remboursement des Médicaments.

À propos des 3 désaccords, le.la Ministre évoque différentes raisons dans la notification:

- Pour le *Cystadrops*, il.elle donne une raison médicale et sociale. L’explication amenée est qu’il y a un besoin médical important qui n’est pas rencontré et qui, si la maladie n’est pas traitée, entraîne un handicap. Ce traitement n’a pas d’alternative efficace actuellement.
- Pour le *Galafold*, la firme a accepté de réduire son prix par rapport au maximum défini par le SPF économie ainsi que de livrer gratuitement trois packs par an par

patient. Le.la Ministre s'écarte donc de la décision de la Commission de remboursement des médicaments pour une raison budgétaire.

- Pour le *Rydapt*, énormément d'incertitudes (la survie, la dose à administrer, le nombre de patients à traiter ...) étaient évoquées par la CRM. Le.la Ministre estime que ces incertitudes ont bien été prises en compte et que donc le remboursement n'exige pas une convention. De plus, la firme pharmaceutique a accepté de diminuer son prix de vente, ce qui permet de réduire le chiffre d'affaires annuel estimé. Dans ce cas, les raisons sont donc budgétaires et sociales.

Dans le Tableau 8, l'impact budgétaire en fonction de la décision du.de la Ministre a également été analysé. Pour rappel, la médiane est de 9.222.004 euros pour 3 ans. Il en ressort que pour les médicaments ayant une convention 112, les impacts budgétaires inférieurs ou supérieurs à la médiane contiennent un nombre d'observations presque similaire (respectivement 4 et 5). Quant aux décisions positives, sur un total de 6, 4 sont inférieures à la médiane et 2 sont supérieures. Enfin, concernant les spécialités ayant été refusées au remboursement, trop peu de données sont disponibles pour pouvoir être analysées.

		Décision Ministre			Total
		Positif	Négatif	Procédure 112	
Impact budgétaire	Inférieur à la médiane	4	1	4	9
	Supérieur à la médiane	2	1	5	8
Total		6	2	9	17

Tableau 8 : Lien entre la décision du.de la Ministre et l'impact budgétaire (n = 17)

#### 4.2.1. Analyse de groupes entre les médicaments ayant une procédure 112 et ceux ayant eu une décision positive

Pour les tests suivants, nous avons décidé de filtrer les données afin de prendre en compte uniquement les décisions de procédure 112 et positives. Dans ce cas, 19 médicaments sont entrés dans l'analyse et représentent 41,3% de la base de données totale.

Nous avons voulu déterminer s'il y avait un lien entre les décisions positives ou de procédure 112 et le système d'affection de la maladie. Afin de procéder à l'analyse, le coefficient de contingence a été employé. En effet, il permet de voir la relation entre deux variables nominales. Ce test montre qu'il n'y a pas de lien entre ces deux éléments (C = 0,585, p = 0,130).

Le coefficient de contingence a permis d'évaluer le lien entre la décision du.de la Ministre par rapport à l'âge d'apparition de la maladie rare. Dans ce cas, le coefficient de contingence est égal à 0,573 et la p-valeur à 0,067. Le test montre qu'il n'y a pas de lien entre l'âge d'apparition des symptômes et la décision du.de la Ministre.

Nous avons également voulu voir s'il y avait une différence de prix des médicaments inclus dans les conventions 112 et ceux ayant reçu une décision positive. L'effectif étant petit, il a fallu déterminer si cette variable suivait une loi normale, ce qui ici n'était pas le cas. Le choix du test de Mann-Whitney s'explique par la volonté de comparer une variable numérique entre deux groupes. Selon cette analyse statistique, le résultat ne permet pas d'affirmer qu'il existe une différence de prix entre les deux groupes (p-valeur = 0,1).

En reprenant l'impact budgétaire de niveau 1 par rapport aux décisions positives et de procédure 112, il apparaît que l'écart entre les médianes des deux groupes s'élève à 6.287.277,5 euros pour 3 années (Tableau 9). Les montants des minima sont relativement semblables et se chiffrent à 2.080.697,94 euros (décision positive) et à 2.060.937,62 euros (décision de convention 112) sur 3 ans. Quant aux maxima, ils sont différents avec respectivement 13.104.170 euros et 77.051.713 euros pour 3 ans. 4 impacts budgétaires sont manquants dans cette analyse car ils n'ont pas pu être trouvés dans les documents consultés.

Variable		Médiane (€)	Minimum (€)	Maximum (€)
Décisions Ministre	Positif	3.779.000,5	2.080.697,94	13.104.170
	Procédure 112	10.066.278	2.060.937,62	77.051.713

Tableau 9 : Analyse statistique de l'impact budgétaire selon la décision du.de la Ministre (n = 15)

Nous avons également regardé les prévalences entre les décisions positives et de procédure 112 (Tableau 10). La moyenne des notifications positives est à 1,34 ( $\pm 1,26$ ) /10 000 personnes, quant aux procédures 112, elle s'élève à 1,84 ( $\pm 1,56$ ) /10 000 individus. Les médianes sont similaires et se totalisent respectivement à 1 et 1,1 /10 000 personnes. Les minima sont également semblables (0,2 pour les décisions positives et 0,14 /10 000 individus pour les conventions 112). Les maxima sont égaux à 4 /10 000 personnes.

Prévalence (10.000 personnes)		Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Décisions Ministre	Positif	1,34	1,26	1	0,2	4
	Procédure 112	1,84	1,56	1,1	0,14	4

Tableau 10 : Analyse statistique de la prévalence selon la décision du.de la Ministre (n = 19)

## 5. Discussion

Dans cette partie, les résultats obtenus seront analysés par rapport au cadre théorique mis en place précédemment, mais également en regard de rapports et articles scientifiques. Ce mémoire a pour objectif d'identifier la relation entre différents critères et la décision prise par le.la Ministre. Ensuite, nous développerons les différentes limites et perspectives futures.

### 5.1. Interprétation des résultats

Tout d'abord, alors que les médias rapportent fréquemment que des traitements des maladies rares ne sont pas remboursés en Belgique, comme l'exemple du petit Viktor<sup>19</sup> ou du *Kaftrio* contre la mucoviscidose<sup>20</sup>, en analysant la base de données créée, il apparaît que 90,5% des médicaments ayant obtenu une décision du.de la Ministre sont remboursés. Parmi ceux-ci, 52,4% sont sous convention 112. Cela signifie que, pour plus de la moitié des médicaments remboursés, une négociation a eu lieu avec la firme.

Notre hypothèse de travail était que le.la Ministre ne suivait pas systématiquement l'avis de la Commission. Or, nos résultats montrent que parmi les 21 médicaments ayant reçu une notification, seuls 3 dossiers présentent un désaccord entre le.la Ministre et la CRM. Ils représentent 14,3% du groupe 1. Si nous mettons cela en lien avec le rapport de la Cour des Comptes de 2013, il apparaît que 97 dossiers sur 3417 ont eu, entre 2002 et 2011, un avis opposé (Cour des comptes, 2013, p. 72). Ainsi, les désaccords représenteraient 2,8% des avis. La différence entre notre estimation et celle-ci est probablement liée au fait que l'échantillon sur lequel ce mémoire se base est extrêmement restreint. Il est tout de même possible de confirmer, grâce au test Kappa de Cohen, que la décision du.de la Ministre et l'avis de la Commission de Remboursement des médicaments sont en accord. L'avis de la CRM est donc important et pris en compte par le.la Ministre afin d'établir le choix d'inscription sur la liste des spécialités remboursables.

La presse fait souvent état de cas de désaccords entre le.la Ministre et la Commission de Remboursement des Médicaments. Prenons comme exemple le cas du petit Viktor, 7

---

<sup>19</sup> Soumois, F. (s. d.). *Soliris : Le médicament à 18.000 euros par mois ne sera pas remboursé*. Le Soir Plus. Consulté 11 mai 2021, à l'adresse <https://www.lesoir.be/art/842266/article/actualite/sciences-et-sante/2015-04-03/soliris-medicament-18000-euros-par-mois-ne-sera-pas-rembourse>

<sup>20</sup> Lebecque, P. (2020, décembre 15). *Carte blanche : «Kaftrio et mucoviscidose: un médicament essentiel, une cause emblématique»*. Le Soir Plus. <https://www.lesoir.be/343793/article/2020-12-15/carte-blanche-kaftrio-et-mucoviscidose-un-medicament-essentiel-une-cause>

ans<sup>21/22</sup>. Cet enfant atteint d'une maladie rare avait besoin d'un traitement nommé Soliris. Le coût de ce médicament par patient est d'environ 400.000 euros par an. Dans ce cas, la CRM avait refusé que le traitement ne soit remboursé sans diminution du prix de la part de la firme Alexion. Cette dernière a refusé et a annoncé que le.la Ministre retardait la décision alors que la vie de certains patients est en jeu. Cette même entreprise a, au moment des négociations avec le.la Ministre, contacté les parents de l'enfant afin qu'ils s'adressent aux médias. Cela avait pour but de mettre la pression sur le gouvernement afin d'avoir une résolution positive de leur demande. Finalement, un accord a été trouvé entre la firme et le.la Ministre mais les détails de la négociation ne sont pas connus du public. Cette décision a été prise à l'encontre de l'avis unanime de la CRM de ne pas rembourser le traitement. Ce cas met également en évidence la difficulté de plus en plus croissante de garder un équilibre entre les ressources financières limitées et les besoins de santé de la population.

Parmi les médicaments ayant obtenu une décision, 52,4% d'entre eux ont reçu une notification ministérielle au-delà des 180 jours ouvrés prévus. De plus, la médiane du nombre de jours ouvrés de procédure est à 195,5 jours ouvrés. Celle-ci se trouve également au-delà des 180 jours, ainsi le délai de décision apparaît souvent dépassé. La loi précise que, si aucun choix n'est pris par le.la Ministre après 180 jours, la dernière proposition de la firme est admise au remboursement. Plusieurs questions surviennent à la suite de ce résultat :

- Le délai prévu est-il adéquat étant donné que dans notre analyse, plus de la moitié des médicaments dépassent les jours prévus ?
- Faut-il allonger le délai ?
- Faut-il abolir cette règle du nombre de jours ?
- À quoi sont dus les retards de décision ?

En cherchant à répondre à cette dernière question, il est apparu que parmi nos 11 médicaments, 8 médicaments se sont conclus par une convention 112. Une recherche a donc été effectuée de ce côté-là. La procédure classique peut être suspendu pendant maximum 120 jours dans le cas de ces conventions, le temps de permettre la négociation. Dans ce cas-là, la

---

<sup>21</sup> Carrasco, C. (2013). *Affaire Viktor : Quand un labo fait plier l'Etat*. Europe 1.

<https://www.europe1.fr/international/Affaire-Viktor-quand-un-labo-fait-plier-l-Etat-536142>

<sup>22</sup> Sports+, D. L. (2013, mai 4). *La firme pharmaceutique Alexion a « choisi » le petit Viktor*. DH Les Sports +.

<https://www.dhnet.be/actu/belgique/la-firme-pharmaceutique-alexion-a-choisi-le-petit-viktor-51b73ac8e4b0de6db97634fa>

procédure pourrait donc prendre au total 300 jours ouvrés. Seul un de ces 8 médicaments dépassait ces 300 jours, le *Qarziba*. Aucune information n'a été trouvée permettant de savoir la raison de ce dépassement.

A la suite de ces constatations, nous avons encore 3 médicaments qui dépassent le délai de 180 jours sans que nous ne sachions pourquoi. Parmi ceux-ci, il apparaît qu'un médicament hors délai a finalement reçu une réponse négative et un autre a obtenu une justification ministérielle, car le/la Ministre était en désaccord avec l'avis de la Commission de Remboursement des Médicaments. Dans ces deux cas précis, il apparaît donc logique de supposer que la conclusion n'a pas été automatique au bout des 180 jours ouvrés. Il est donc possible que la procédure ait été suspendue durant un temps, ce qui fait que le nombre de jours ouvrés entre la date de la demande et de la notification est supérieur à 180 jours. Cependant, aucun élément n'a été trouvé pour permettre de répondre à cette question. Il est donc difficile de dire le nombre de ces médicaments qui ont une décision automatique suite au dépassement du délai de procédure.

Nous avons contacté la CRM et deux Ministres ou ancien Ministre afin de leur poser différentes questions, mais aucune réponse de leur part n'a été reçue. Seul un membre de la CRM a répondu, négativement. Il nous a dit avoir pris ses fonctions une semaine avant d'avoir reçu notre mail et a estimé ne pas pouvoir répondre aux questions posées. Des entretiens pourraient venir enrichir cette recherche afin d'obtenir leur vision et avis sur la procédure actuellement mise en place.

Le rapport de la Cour des Comptes explicite également que certaines décisions prises par le/la Ministre le sont sans consensus du côté de la CRM (Cour des comptes, 2013, p. 73). Dans le cadre de ce mémoire, l'information permettant de savoir cela n'a pas pu être obtenue. Cependant, dans tous les dossiers récoltés auprès de la CRM, un fichier de proposition définitive est présent. Cela laisse penser que la Commission a pu remettre un avis à le/la Ministre dans toutes ces procédures.

Dans ce mémoire, sur les 46 médicaments inclus dans l'analyse, un tiers n'ont pas de demande de remboursement en cours ou ont une demande arrêtée en Belgique. Cela montre que malgré le fait que la firme ait reçu l'autorisation de mise sur le marché, elle n'introduit pas systématiquement une demande de remboursement pour le marché belge. Le rapport de la Cour des Comptes de 2013 a émis les hypothèses suivantes expliquant cette abstention :

- Étant donnée la faible proportion de la population pouvant être traitée, les entreprises jugent inutile d'entreprendre le processus administratif.
- Les firmes n'introduisent pas de demande quand l'estimation du remboursement demandé est plus élevée que ce que pourra tolérer l'Inami. (Cour des comptes, 2013, p. 126-127)

Ce mémoire n'a pas permis de savoir pour les 14 médicaments concernés, pourquoi la firme n'a pas procédé à la demande auprès de la Commission de Remboursement des médicaments.

Dans d'autres cas, comme nous avons pu l'observer pour 5 médicaments, l'entreprise a arrêté la procédure de remboursement en cours. Le rapport de la Cour des Comptes de 2013 émet également des arguments sur ce sujet. Cela correspondrait au fait que la firme ne veut pas adapter son prix par rapport à l'impact budgétaire de l'Inami. Nos résultats laissent apparaître que ces médicaments ont une médiane d'impact budgétaire bien plus élevée que ceux se trouvant dans l'échantillon 1. En effet, pour l'échantillon 1, la médiane est à 9.222.004 euros sur 3 ans, alors que, pour le groupe 4, elle est à 30.167.855,85 euros pour 3 ans. Elle est donc 3 fois supérieure pour les médicaments ayant arrêté la procédure. Cela peut donc concorder avec l'explication de la Cour des Comptes. (Cour des comptes, 2013, p. 127)

De plus, en stoppant la procédure, la firme n'engage pas la notoriété du médicament. L'Inami explique par rapport à ce sujet que cela peut également être dû à « *l'impossibilité, pour la firme, de répondre aux questions posées par la CRM lors de l'évaluation, de fautes ou manquements administratifs substantiels dans les dossiers initiaux, d'un désaccord sur le prix maximal accordé par le Ministre des Affaires économiques...* » (Cour des comptes, 2013, p. 127). Les firmes n'ont pas l'obligation de motiver leur décision. Il n'a donc pas été possible, dans le cadre de ce mémoire, d'obtenir la raison pour laquelle la procédure a été arrêtée par la firme. Selon l'étude de la Cour de Comptes, dans le cas des médicaments orphelins, seuls 16 dossiers se seraient clôturés en cours de procédure entre 2002 et 2011 (Cour des comptes, 2013, p. 79). Sur nos trois années d'analyse, il y en a 5. Cela revient alors dans les deux cas, à environ 1,6 dossier par an. Il y a donc une cohérence entre les informations venant de la base de données et celle du rapport de la Cour des Comptes.

Il est également intéressant de savoir que, si la réponse du. de la Ministre est négative et que la firme souhaite que le médicament soit remboursé en Belgique, elle devra réintroduire

une demande. Dans ce cas, l'entreprise devra payer à nouveau les frais de procédure, ce qui pourrait alors être un frein.

Ensuite, une comparaison a été réalisée entre les différents critères que nous avons identifiés comme pertinents avec ceux associés à la décision ministérielle. Les critères pertinents incluent:

- l'âge d'apparition de la maladie,
- le système d'affection,
- le prix,
- l'impact budgétaire, et
- la prévalence de la maladie dans la population.

Selon nos résultats, le système d'affection n'influerait pas sur la décision de remboursement du.de la Ministre. Le système anatomique (code ATC) ne serait donc pas un critère implicite d'inclusion sur la liste des spécialités remboursables. En revanche, nos résultats ont permis de remarquer que certaines catégories n'étaient pas ou peu étudié par rapport à d'autres systèmes. En effet, comme indiqué dans nos résultats, les antinéoplasiques et agents immunomodulants ainsi que les médicaments du système digestif sont les plus remboursés en Belgique. Les antiparasitaires, les médicaments du système génito-urinaires et de dermatologie ne sont pas une seule fois présents dans la base de données. Mais est-ce dû au fait qu'il n'y a pas de maladies rares liées à ces codes ATC ou est-ce que les médicaments ne sont pas développés par les firmes pour ces pathologies ?

Un rapport de la Commission européenne (2019) a montré que le nombre élevé de médicaments, dans certains codes ATC, sont souvent dans des domaines liés à un « *rendement du capital investi plus élevé* » (de Jongh et al., 2019, p. 29). Ce rapport explique également que cela peut être associé à d'autres facteurs, comme la disponibilité des pistes de recherches. Toujours selon cette étude de 2019, il n'y aurait pas de médicaments orphelins dans les catégories de code ATC G (système génito-urinaire et hormones sexuelles) et P (antiparasitaires, insecticides et répulsifs) autorisés en Europe. Il est donc attendu que nous ne retrouvions aucune donnée dans notre base de données sur ces codes ATC. (de Jongh et al., 2019, p. 128-129)

L'âge d'apparition des maladies rares n'influencerait pas non plus le remboursement d'un traitement ou le fait d'être sous convention 112. Ce n'est donc pas non plus un critère implicite d'inclusion sur la liste des spécialités remboursables en Belgique. En revanche, un tiers des traitements de la base de données sont dédiés aux maladies qui apparaissent à l'âge adulte. Ce constat est également apparu dans une étude de Rais-Ali et Tubeuf (2019) dont les résultats suggèrent que les investissements de recherche et développement (R&D) se font principalement sur 3 types de maladies :

- celles qui commencent à l'âge adulte,
- celles qui amènent à un décès prématuré dans la population adulte, et
- celles qui ont une plus grande prévalence dans la population.

Toujours selon cette étude, les traitements recevant le moins d'investissements sont ceux liés à l'enfance et la petite enfance. Dans la Figure 2 de nos résultats, il apparaît que ces traitements représentent 32,1% de la base de données. En combinant le pourcentage des maladies apparaissant dans la petite enfance et l'enfance, il apparaît comme équivalent aux traitements uniquement destinés à un âge d'apparition chez les adultes. Il semblerait donc que ces catégories soient défavorisées en termes de R&D en Europe.

Le prix des médicaments ne diffère pas entre les deux types de décision (positive ou de convention 112). Il existe une large fourchette de prix dans l'échantillon 1. Ceux-ci varient entre 349 et 83.300 euros. Si nous prenons également en compte les médicaments refusés, le montant maximum est encore plus élevé, 400.000 à 600.000 euros.

Concernant l'impact budgétaire de niveau 1, il apparaît qu'il existe peu de médicaments ayant reçu une décision positive quand l'impact budgétaire est supérieur à la médiane (Tableau 8). Pour rappel, la médiane de l'impact budgétaire de notre groupe 1 est de 9.222.004 euros pour 3 ans. Nous ne voyons pas de différence significative au niveau des médicaments refusés, mais cela est normal étant donné que seuls, deux médicaments sont inclus dans cette catégorie. Pour les traitements sous convention 112, il n'existe pas non plus de différence majeure entre un impact supérieur et inférieur à la médiane. Il semble donc que pour obtenir une décision positive du de la Ministre, il est préférable d'avoir un impact budgétaire inférieur à la médiane. L'impact budgétaire donc est un critère de décision important en Belgique. Ce constat est également apparu dans une étude de Rais-Ali et Tubeuf en 2019.

Enfin, nous avons analysé la prévalence des maladies concernées par ces traitements. Parmi les médicaments ayant eu une décision positive ou une convention 112, les médianes sont similaires et se trouvent autour de 1/10.000 personnes (Tableau 10). Il existe donc très peu de différence entre ces deux catégories de remboursement. Cela signifie que la moitié des traitements de ces groupes ont une prévalence inférieure à 1/10.000 personnes. Il est possible d'observer la même analyse dans un rapport de la Commission européenne (2019) où 58% des médicaments orphelins autorisés ont une prévalence en dessous de 1/10.000 individus en Europe (Figure 11). (de Jongh et al., 2019)

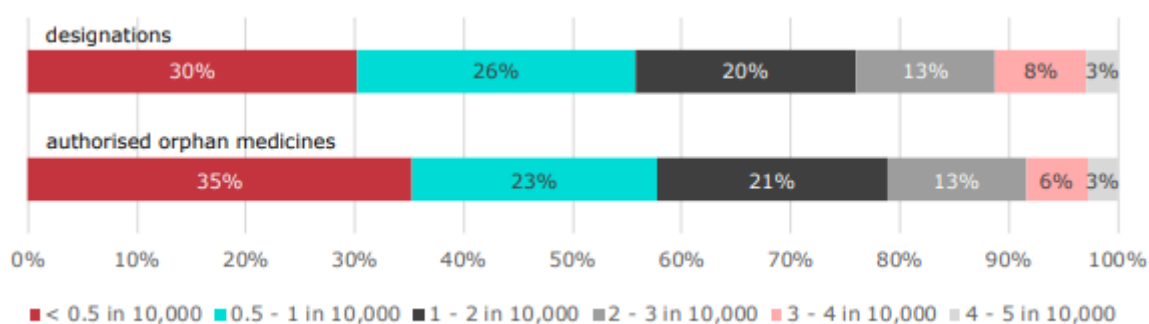


Figure 11 : Répartition des médicaments orphelins selon la prévalence de la maladie en Europe (de Jongh et al., 2019)

## 5.2. Comparaison de nos résultats par rapport à un traitement non orphelin

Nous avons choisi de comparer nos résultats à un médicament ayant un code ATC L (antinéoplasiques et agents immunomodulants) nommé *Xeljanz*. Celui-ci n'a pas reçu de désignation orpheline et est actuellement remboursé en Belgique.

Dans la notification ministérielle et dans les documents de la Commission de Remboursement des Médicaments, il est possible de retrouver les informations suivantes :

- Décision positive
- Prix le plus haut : 2.464 euros
- Impact budgétaire de niveau 1 : 12.437.678 euros pour 3 ans
- Classe de plus-value : 2
- Chapitre : II
- Hors forfait
- 2 indications (prévalence) :
  - polyarthrite rhumatoïde (environ 30 à 50/10.000 personnes)

- rectocolite hémorragique (environ 6.5/10.000 personnes)
- Âge apparition : adulte

En regard de ces variables, ce médicament ne répond effectivement pas aux critères pour être désigné comme traitement orphelin. Il n'a pas pour but de traiter des maladies rares. En effet, les pathologies qu'il traite ont une prévalence supérieure à 5/10.000 personnes en Europe.

Par rapport à l'échantillon 1, ce médicament a un prix supérieur au montant médian de 6.858,63 euros. Idem, pour l'impact budgétaire de niveau 1 qui est supérieur à la médiane de ce même groupe.

Cependant, la classe de plus-value et le chapitre sont différents par rapport aux médicaments orphelins. En effet, ceux-ci ont leur propre classe de plus-value et se retrouvent donc majoritairement dedans. Concernant les chapitres, dans nos résultats, les médicaments sont tous dans le chapitre IV. Ici, ce médicament est dans le chapitre II et a une classe de plus-value 2, ce qui est très différent de ce qui est présent dans la base de données.

Il n'est pas possible, sur la base d'une comparaison avec un seul traitement, d'affirmer des hypothèses de différence générale entre les médicaments orphelins et non-orphelins.

### 5.3. Limites de la recherche

Une première limite de ce mémoire est le manque de données au sein des dossiers. En effet, toutes les variables n'ont pas pu être retrouvées dans les documents remis par la Commission. Par exemple, l'*Incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) n'est pas précisé dans toutes les demandes. L'ICER a pour but de déterminer l'efficacité d'une innovation thérapeutique par rapport à la pratique courante et est calculé en coût par *Quality-Adjusted Life Year* (QALY). Les QALY représentent les années de vie en bonne santé. Cette absence est certainement dû au fait que l'évaluation médico-économique n'est pas obligatoire dans le cadre d'une demande de remboursement pour un médicament orphelin. Souvent, dans le cadre des maladies rares, il n'existe pas d'alternative. Donc, le point de comparaison est soit le traitement des symptômes, soit la non-thérapie. En Belgique, il n'existe pas de seuil prescriptif d'ICER. Selon un rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) de 2008, l'impact budgétaire d'un médicament est plus important que l'ICER (Irina et al., 2008, p. 7). Malgré cela, l'ICER reste un élément intéressant à analyser dans le cadre de ces demandes. Ce critère pourrait faire l'objet d'une future étude rétrospective si cette donnée devient plus systématique

dans les dossiers. Le but pourrait être de voir s'il existe un seuil de coût-efficacité qui semblerait être utilisé en Belgique.

La plus grande limite de ce mémoire est la disponibilité des données. En effet, il a fallu plusieurs mois pour obtenir les documents auprès de la Commission de Remboursement des Médicaments. Ceci explique que notre base de données contient un nombre peu élevé de médicaments. Malgré des rappels fréquents ainsi que des appels auprès de leur service, il a fallu beaucoup de temps afin de rassembler les documents de la liste de médicaments que nous leur avons envoyée. Dès le début de nos échanges avec la CRM, le personnel a signifié que pour avoir le dossier d'un nombre important de traitements (environ 150), il faudrait plus d'un an.

Un autre élément important à préciser est que l'obtention de ces documents est normalement payante et qu'ils sont envoyés par courrier. Étant donnée la situation actuelle de pandémie, la CRM n'a pas demandé de rétribution et a transmis les dossiers par mail. Ceci n'a donc pas été un frein dans ce mémoire, mais cela peut représenter une contrainte majeure pour la réalisation d'études sur ces médicaments.

#### 5.4. Perspectives pour l'avenir

Une première recommandation serait de mettre en ligne les dossiers de la Commission de Remboursement des Médicaments et les notifications ministérielles. Depuis 2002, les décisions du.de la Ministre des Affaires sociales pour cette procédure doivent être accessibles à tout public<sup>23</sup>. Un site a été développé afin que ces documents soient disponibles. Cependant, seuls certains dossiers de 2019 sont présents sur la plateforme. Le fait que ces documents soient payants est également un frein à l'accessibilité. Il serait donc intéressant que la CRM utilise cette plateforme. Cela permettrait également aux chercheurs de pouvoir plus facilement effectuer des études sur ces documents.

Une étude plus approfondie sur ce sujet serait également très intéressante. En effet, dans le cadre de ce mémoire, seuls 46 médicaments ont pu être inclus. C'est un petit échantillon qui

---

<sup>23</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2014). *Les décisions du ministre des Affaires sociales*. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/procedure/Pages/decisions-ministre-affaires-sociales.aspx>

ne permet pas d'effectuer des analyses statistiques poussées. D'autres variables pourraient également être incluses. Il pourrait être intéressant de voir :

- si certaines firmes pharmaceutiques qui sont plus importantes sont favorisées, ou
- si l'impact budgétaire est modifié à l'ajout d'une indication moins rare à un médicament, ou
- s'il existe des médicaments qui ont perdu leur remboursement et pour quelle raison.

## **6. Conclusion**

Ce mémoire avait pour but de vérifier si seul le prix influençait la décision du.de la Ministre de mettre un médicament sur la liste des spécialités remboursables de l'INAMI. Afin de répondre à la question de recherche, une base de données unique et originale a été créée grâce à différents supports (documents de la CRM, site internet ...). Celle-ci reprend tous les médicaments orphelins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché entre 2016 et 2018. Des critères ont été définis et repris pour chacune des observations. Ceux-ci ont ensuite été analysés via différentes statistiques et interprétés afin de répondre à l'hypothèse de travail.

Il ne semble pas, au vu de l'analyse des résultats, y avoir de critères implicites facilitant l'accès au remboursement pour un traitement. Le prix et l'impact budgétaire apparaissent comme étant les éléments décisifs du choix du.de la Ministre et de la Commission de Remboursement des Médicaments.

Un élément important a, cependant, été relevé. La durée réelle de la procédure est assez interpellant. Le délai prescrit dans la loi est de maximum 180 jours ouvrés. Cependant, nous pouvons voir que certains médicaments de l'échantillon 1 dépassent ce délai. C'est un résultat qu'il serait intéressant d'analyser de manière plus approfondie et sur un nombre plus important de médicaments. Cela permettrait de voir si la procédure telle que définie actuellement est réellement adéquate.

Enfin, ce mémoire est un début au développement de recherches de plus grande ampleur analysant le système de remboursement belge dans le cadre des médicaments orphelins et permettant de voir comment celui-ci pourrait être amélioré.

## Bibliographie

AR du 1er février 2018, (2018).

[https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/specialites\\_pharmaceutiques\\_AR\\_20180201.pdf](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/specialites_pharmaceutiques_AR_20180201.pdf)

Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, (2014).

[https://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2014/06/12\\_2.pdf#Page14](https://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2014/06/12_2.pdf#Page14)

Commission européenne. (2015). *Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products* (SWD(2015) 13 FINAL).

Cour des comptes. (2013). *Remboursement des médicaments—Performance de la gestion publique*. <https://www.ccrek.be/FR/Publications/Fiche.html?id=267a5968-594e-48a2-9b41-5d97d79c5c59>

de Jongh, T., van Belle, J., de Ruiter, A., Guznajeva, T., Bastiaanssen, V., Pottinger, E., Simmonds, P., Spit, W., Yagafarova, A., & Meindert, L. (2019). *Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation* (p. 414).

Gerkens, S., Neyt, M., Miguel, L. S., Vinck, I., Thiry, N., & Cleemput, I. (2017). *How to improve the Belgian process for Managed Entry Agreements ? An analysis of the Belgian and international experience* (p. 75). KCE.

Irina, C., Mattias, N., Nancy, T., Chris, D. L., & Mark, L. (2008). *Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé* (N° 100B; p. 88). Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

Joubert, J. M. (2010). *Accélérer l'accès des patients aux médicaments innovants ou les nouveaux enjeux du développement clinique et de l'évaluation*. 52-58.

Le Galès, C. (2019). Quel prix pour les médicaments orphelins ? *Les Tribunes de la santé*, 62(4), 61-69. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/seve1.062.0061>

Loi portant révision de la législation pharmaceutique, (2006).

[http://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2006/05/16\\_2.pdf#Page6](http://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2006/05/16_2.pdf#Page6)

Loi sur les médicaments, (1964).

[https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg\\_2.pl?language=fr&nm=1964032508  
&la=F](https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg_2.pl?language=fr&nm=1964032508&la=F)

Règlement (CE) No 141/2000, No 141/2000, Règlement (CE) No 141/2000, (2000).

[https://eur-lex.europa.eu/legal-  
content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR)

Règlement (CE) No 726/2004, JO L 136 Règlement (CE) (2004).

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-  
1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf)

