

# Les médicaments innovants contre le cancer apportent-ils toujours une véritable valeur ajoutée ?

KCE rapport 343As

## 1. Introduction

Sur la base de nouvelles connaissances scientifiques, de nouveaux médicaments contre le cancer sont mis au point. C'est une bonne nouvelle pour les patients et leurs familles. Le revers de la médaille est que ces médicaments sont souvent très chers. En Belgique, l'assurance maladie rembourse un certain nombre de médicaments prometteurs afin que les patients puissent y avoir accès plus rapidement. Cela se fait par le biais d'une procédure plus rapide que la procédure normale, à savoir les accords de l'article 81/111 ou *Managed Entry Agreements* (MEA)<sup>1</sup>. Le principe sous-jacent de cette procédure est que les entreprises pharmaceutiques bénéficient d'emblée d'un remboursement temporaire pour les médicaments innovants, même si l'on sait peu de choses à ce moment-là sur la valeur ajoutée pour le patient. Toutefois, au cours de cette procédure, le fabricant du médicament doit réaliser les études cliniques nécessaires pour apporter la preuve scientifique de l'effet des médicaments et remplir ainsi les conditions pour un remboursement définitif. C'est là que les problèmes apparaissent, car l'étude de l'Agence européenne des médicaments (EMA) montre que très peu de fabricants fournissent ces preuves scientifiques. D'après une étude de l'EMA, après un suivi médian de 5,4 ans, aucune preuve n'était disponible dans 35 des 68 cas examinés. Et lorsqu'elle l'était, la conception des essais cliniques peut être remise en question.

Cela soulève un certain nombre de questions, notamment en raison du coût élevé de ces médicaments innovants. Le remboursement accéléré, une fois accordé, n'incite guère le fabricant à fournir effectivement les preuves scientifiques demandées. Il s'agit pourtant d'une condition préalable au remboursement d'un médicament anticancéreux et d'une information importante pour le patient. Le remboursement temporaire est rarement suspendu, car il s'agit d'une décision

(éthique) difficile pour les autorités, parfois aussi en raison de la pression de l'opinion publique. Dans le même temps, le remboursement des médicaments anticancéreux innovants pèse lourdement sur le budget. En 2019, le budget des médicaments couverts par des *Managed Entry Agreements* (MEA) représentait déjà 25 % du budget total des médicaments. En 2019, l'Institut national d'assurance maladie et invalidité (INAMI) a dépensé environ 1 milliard d'euros pour des médicaments innovants contre le cancer. En comparaison, en 2007, ce montant n'était encore que de 140 millions d'euros.

## 2. L'étude

Compte tenu du coût élevé, en partie dû au fait que le prix est déterminé par la volonté du gouvernement de payer, et de l'absence de preuves concluantes sur l'efficacité de ces médicaments, l'INAMI a demandé au Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) de mener une étude. Ce dernier a examiné dans quelle mesure l'utilisation de médicaments anticancéreux innovants mis sur le marché au cours des 15 dernières années a contribué à prolonger la vie des patients belges. L'étude a porté sur 40 médicaments innovants utilisés pour 12 types de cancer<sup>2</sup>. L'étude a été réalisée en utilisant des données d'observation, c'est-à-dire des données qui se réfèrent à la réalité de notre pays. Les données proviennent du Registre du Cancer (pour les données sur le type de cancer et le diagnostic), de l'Agence intermutualiste (AIM) (pour les données sur le remboursement) et de la Banque-Carrefour de la Sécurité Sociale (pour le statut vital du patient). Les médicaments anticancéreux innovants n'étant souvent utilisés qu'en cas d'échec des autres médicaments, l'étude était principalement limitée aux patients atteints de cancer métastatique (stade 4). Sur la base des données disponibles, la survie observée et relative a pu être calculée.

1. Pour plus d'informations sur ces accords, vous pouvez consulter le rapport KCE 288, ainsi que l'article de ce numéro de MC-Information sur les médicaments innovants.  
2. Pour la liste complète des médicaments et des cancers, veuillez-vous reporter à la synthèse en français du rapport KCE 343As, p.10.

### 3. Résultats

Les résultats de l'étude du KCE sont pour la plupart décevants. Pour six des douze cancers étudiés, une (très) légère amélioration de la survie a été observée, mais pas pour les autres. Pour tous ces cancers, on observe cependant une augmentation considérable des dépenses brutes de l'assurance maladie. La conclusion du KCE est la suivante : « Lorsque l'on observe une (forte) augmentation des dépenses sans aucune amélioration manifeste de la survie, il est légitime de s'interroger sur l'efficacité – et donc aussi sur le rapport coût-efficacité – des médicaments concernés ». Le KCE souligne que les résultats ne disent rien de l'impact des médicaments sur la situation de chaque patient. Le médecin traitant et le patient doivent toujours entamer un dialogue pour décider du traitement.

Les résultats pour le contexte belge sont conformes aux conclusions de l'EMA et de la littérature médicale. L'EMA a analysé les résultats des médicaments anticancéreux approuvés au cours de la période 2009-2013 pour 68 indications (Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A et al., 2017). Dans cette étude également, la prolongation de la durée de survie des patients était limitée (médiane de 2,7 mois) et n'a été observée que dans 24 cas sur 68. Les résultats concernant la qualité de vie étaient encore plus décevants. Une amélioration n'a été constatée que dans 7 cas sur 68. Il s'agit pourtant d'un constat important. Ces médicaments sont utilisés à un stade avancé de la maladie, à un moment où l'on s'attendrait à ce qu'un médicament innovant améliore la qualité de vie ou prolonge la vie. Pour ces deux aspects, la plupart des médicaments ont un score inférieur à la moyenne et un coût très élevé.

### 4. Limites de l'étude

Le KCE souligne également certaines limites de son étude. Les résultats de l'étude reposent sur des données d'observation et ne permettent donc pas d'établir un lien de causalité entre l'utilisation du médicament et une survie plus longue. D'autres éléments peuvent également jouer un rôle : comorbidité, soins, règles de remboursement, dépistage, etc.

L'évolution des médicaments contre le cancer est rapide et, compte tenu des données disponibles, aucun médicament ré-

cent contre le cancer n'a été inclus dans cette étude. Toutefois, le KCE part du principe que les conclusions concernant l'amélioration limitée de la survie et la forte augmentation des coûts s'appliquent probablement aussi aux produits récents et futurs. Les médicaments innovants ne se traduisent pas immédiatement par des améliorations majeures de la survie ou de la qualité de vie.

Les dépenses pour les médicaments mentionnés dans le rapport KCE sont des dépenses brutes car le KCE ne dispose pas d'information permettant d'attribuer les ristournes et les taxes récupérées à des médicaments spécifiques. Les informations sur le prix de ces médicaments étant confidentielles, aucune analyse coût-efficacité ne peut être effectuée. Une telle analyse est pourtant un outil important pour les autorités qui décident de rembourser ou non un médicament.

### 5. Recommandations

En vue de renforcer la politique future, le KCE formule un certain nombre de recommandations. Nous nous limitons ici aux recommandations adressées à l'INAMI (pour la liste complète des recommandations, veuillez-vous reporter au rapport ou à son résumé).

En ce qui concerne l'INAMI, le KCE recommande :

- De ne pas mettre l'accent de façon aussi prépondérante sur l'accès aux médicaments innovants contre le cancer, mais se concentrer sur l'accès en temps utile aux médicaments dont la valeur ajoutée pour le patient a été démontrée.
- Lors de l'évaluation d'un dossier soumis pour remboursement, de vérifier que tous les résultats des études sont présents, pour toutes les études initiées et tous les critères d'évaluation, y compris la qualité de vie.
- De n'accepter les critères de substitution<sup>3</sup> que lorsqu'ils sont suffisamment validés scientifiquement.
- D'utiliser le système des Managed Entry Agreements (MEA) de manière plus sélective qu'actuellement pour s'assurer que les données nécessaires sont effectivement collectées par les entreprises pharmaceutiques. Nous devons également nous efforcer de mettre en place un système de génération de preuves qui puisse également résoudre les incertitudes cliniques. Le moment de la décision de remboursement peut servir de levier.

3. Le critère de jugement ou output est ce qui est mesuré pour déterminer le résultat d'un événement ou d'une intervention. En fonction de la nature du critère choisi, on peut distinguer les critères durs et les critères intermédiaires ou de substitution. Les critères de substitution sont des paramètres secondaires, qui ne sont généralement qu'indirectement liés aux critères durs. Lorsqu'aucune relation directe entre le critère intermédiaire et les critères durs pertinents n'a été démontrée, la valeur des études représentant uniquement des critères intermédiaires est très limitée. (Source : <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1382>)

- Compte tenu du manque de transparence et de la non-viabilité du système actuel avec des prix confidentiels et des remises sur le prix du produit, négociés entre l'entreprise et le gouvernement, il est recommandé de collaborer avec d'autres pays et d'évoluer vers un système avec des prix plus transparents et publics.
- De mettre à la disposition du public les dossiers d'évaluation complets de toutes les demandes de remboursement et ne pas considérer les résultats des études cliniques comme confidentiels dans ce contexte.

En outre, le KCE appelle également à un large débat social sur les différents aspects du remboursement des médicaments, y compris l'identification de la valeur ajoutée des médicaments innovants, leur accès rapide et leur caractère abordable.

L'accès rapide aux médicaments innovants ne profite au patient que s'il offre une réelle valeur ajoutée. Il est important de se concentrer sur ce point, car ce n'est qu'ainsi que les ressources (limitées) dont dispose l'assurance maladie pourront être utilisées de manière responsable et plus efficace, et que l'intérêt et la valeur ajoutée pour le patient primeront sur la commercialisation rapide d'un médicament. Dans le modèle actuel, c'est ce dernier aspect qui prévaut encore trop souvent.

## Sources

- Neyt, M., Devos, C., Thiry, N., Silversmit, G., De Gendt, C., Van Damme, N., Castanares-Zapatero, D., Fairon, N., Hulstaert, F., et Verleye, L. (2021) *Benefits and Costs of Innovative Oncology Drugs in Belgium (2004-2017)*. Health Technology Assessment (HTA). Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 343.
- Neyt, M., Devos, C., Thiry, N., Silversmit, G., De Gendt, C., Van Damme, N., Castanares-Zapatero, D., Fairon, N., Hulstaert, F., et Verleye, L. (2021) *Hebben innovatieve geneesmiddelen tegen kanker altijd een echte meerwaarde? – Synthese*. Health Technology Assessment (HTA). Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). KCE Reports 343As.

## Bibliographie

Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., Aggawal A. et al. (2017) Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13, *BMJ*, 359.