

# Les Inputs du cep

N° 15 | 2021

23 Novembre 2021

## Inciter à l'innovation pharmaceutique hors-brevet dans l'UE

Recommandations pour favoriser la reconversion des principes actifs hors-brevet

Victor Warhem



© shutterstock

**La pandémie de COVID-19 a souligné l'importance de l'innovation pharmaceutique hors-brevet – c'est-à-dire la recherche d'autres utilisations pour des médicaments tombés dans le domaine public – visant à concevoir de nouveaux traitements efficaces. L'UE affiche un retard en la matière par rapport aux États-Unis, en dépit de son vaste potentiel d'innovation. Bruxelles doit corriger la défaillance de marché liée au faible niveau des profits attendus dans ce domaine pour y stimuler l'innovation. Le Centre de Politique Européenne Paris estime que :**

- ▶ L'UE devrait s'appuyer sur le système britannique de reconversion des médicaments pour poursuivre le développement de son propre système de reconversion des médicaments, car cela permettrait de soutenir l'industrie dans le cadre du processus d'autorisation de mise sur le marché en attribuant des fonds publics et une assistance réglementaire à l'industrie.
- ▶ Le cadre STAMP de l'UE – conçu pour donner aux « champions » à but non lucratif la possibilité de mettre sur le marché des médicaments hors-brevet reconvertis – devrait pouvoir autoriser également les champions à but lucratif du secteur privé.
- ▶ Pour des raisons d'efficacité, il convient d'établir une plateforme unique européenne de reconversion des médicaments hors-brevet, sous forme de partenariat public-privé, qui sera le principal instrument de coopération entre les parties prenantes en vue de mettre en place des modes de gestion des opportunités de reconversion hors-brevet.
- ▶ Cette plateforme devrait inclure un programme de financement de projets communs, impliquant des moyens financiers privés et – en raison du manque de rentabilité attendu des médicaments hors-brevet – publics, avec une dominance des investisseurs privés.
- ▶ L'UE devrait réviser ses mesures de protection du marché afin d'inclure les médicaments hors-brevet reconvertis, par le biais notamment de dispositions de protection des données réglementaires d'un à quatre ans pour les médicaments hors-brevet reconvertis nouvellement approuvés.
- ▶ L'UE devrait engager une discussion avec les États membres sur la fixation des prix et le remboursement des médicaments hors-brevet reconvertis, en tenant compte de leur valeur ajoutée sur un modèle s'inspirant des primes belges, dans le but d'établir des lignes directrices européennes en la matière.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Absence d'innovation hors-brevet dans l'UE</b> .....	<b>4</b>
2.1	L'innovation pharmaceutique dans l'UE et aux États-Unis .....	4
2.2	Système d'innovation dominant dans le secteur pharmaceutique de l'UE.....	5
2.3	Spécificité de l'innovation hors-brevet dans l'UE .....	6
<b>3</b>	<b>Incitations ex-ante pour remédier à l'absence d'innovation hors-brevet</b> .....	<b>8</b>
3.1	Système européen pour l'innovation hors-brevet .....	8
3.1.1	Le cadre STAMP pour reconvertir les PAP hors-brevet.....	9
3.1.2	Projet de plateforme de reconversion de l'UE.....	11
3.2	Système de reconversion du Royaume-Uni .....	11
3.2.1	Programme de reconversion des médicaments.....	11
3.2.2	Innovative Licensing and Access Pathway.....	12
<b>4</b>	<b>Incitations ex-post pour remédier à l'absence d'innovation hors-brevet</b> .....	<b>13</b>
4.1	Section 505(b)(2) de la loi fédérale américaine sur les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques. ....	13
4.2	Prime à la valeur ajoutée belge pour les médicaments reconvertis.....	13
<b>5</b>	<b>Évaluation générale</b> .....	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>16</b>

## 1 Introduction

Le présent Input traite de l'innovation fondée sur les principes actifs pharmaceutiques<sup>1</sup> (« PAP ») hors-brevet et consiste à trouver de nouvelles utilisations pour ces PAP, c'est-à-dire à les reconverter<sup>2</sup>. La reconversion d'un PAP comprend a) son repositionnement (ajout d'une nouvelle indication<sup>3</sup> à un médicament) ; b) sa reformulation (ajout d'une nouvelle indication en modifiant la dose ou le mode d'administration d'un médicament) ; et c) la recombinaison des PAP (ajout d'une nouvelle indication en regroupant des PAP hors-brevet, afin de simplifier les thérapies ou de combiner des médicaments avec d'autres dispositifs, tels que des dispositifs numériques<sup>4</sup>). Hors-brevet signifie que le PAP n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle<sup>5</sup>. L'entreprise innovatrice n'a donc plus le monopole de la recherche en ce qui concerne ce PAP. Il ne faut pas confondre cette notion avec l'exclusivité des données réglementaires<sup>6</sup> ou de marché<sup>7</sup>, qui assure un monopole de production et de marché à un médicament et non directement à un PAP<sup>8</sup>.

La pandémie de COVID-19 a mis en évidence la pertinence de la reconversion de PAP hors-brevet existants afin de trouver un traitement efficace pour lutter contre le COVID-19. La dexaméthasone en est un exemple. Il s'agit d'un médicament découvert en 1958<sup>9</sup>, utilisé notamment comme PAP<sup>10</sup> anti-inflammatoire et immunosuppresseur, et qui s'est avéré efficace pour réduire de 21%<sup>11</sup> la mortalité liée au COVID-19 au cours de l'essai « RECOVERY » financé par des fonds publics au Royaume-Uni, un essai clinique à grande échelle au cours duquel de nombreux PAP ont été testés pour trouver un traitement efficace contre le COVID-19<sup>12</sup>. Il a ensuite été largement utilisé depuis pour combattre avec succès les

<sup>1</sup> Dans ce document, le terme « pharmaceutique » fait toujours référence aux produits et industries pharmaceutiques – fondés sur la chimie – et biopharmaceutiques – fondés sur la biologie.

<sup>2</sup> Pour les définitions des différents types de reconversion, voir Value Added Medicines Online Summit, [Empowering the Healthcare community by improving existing treatments](#), 02.2021, p. 2.

<sup>3</sup> Une indication désigne une utilisation d'un médicament pour une condition médicale. L'indication peut être un traitement, une prévention ou un diagnostic de la maladie. AEM, [indication](#).

<sup>4</sup> Un dispositif numérique est ici par exemple un logiciel améliorant l'adhésion des patients aux médicaments en leur rappelant de les prendre. IQVIA, [White book : a digital future for value added medicines](#), 09.2019, p. 2.

<sup>5</sup> Les droits de propriété intellectuelle ne s'appliquent qu'à la juridiction de l'institution qui les accorde. Ainsi, lorsque l'Office européen des brevets délivre un brevet, celui-ci ne s'applique qu'à 38 pays, dont les États membres de l'Union européenne, l'Albanie, la Macédoine du Nord, l'Islande, le Liechtenstein, Monaco, la Norvège, Saint-Marin, la Serbie, la Suisse et la Turquie. Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, [OEB - Jurisdiction](#).

<sup>6</sup> Les données réglementaires correspondent aux données nécessaires pour demander l'autorisation de mise sur le marché. Elles comprennent principalement des données provenant d'essais cliniques. AEM, [ICH guideline M4 \(R4\) on common technical document \(CTD\) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD, 19.03.2021](#), p. 6.

<sup>7</sup> L'exclusivité de marché correspond au droit intellectuel pour une entreprise pharmaceutique innovatrice d'être la seule à commercialiser un médicament pour lequel elle a obtenu l'exclusivité. L'exclusivité des données réglementaires signifie que les autres entreprises pharmaceutiques ne peuvent pas accéder aux données cliniques nécessaires pour remplir les demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives au médicament, et ne peuvent donc pas non plus commercialiser un médicament dérivé. Ainsi, l'exclusivité du marché est incluse dans l'exclusivité des données réglementaires. AEM, [Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards](#), 26.10.2018, p. 4.

<sup>8</sup> L'Input du cep exclut le cas de l'innovation secondaire fondée sur un PAP encore sous brevet, car le brevetage et la future protection potentielle de marché qui en résulte permettent à ce type d'innovation d'être largement profitable pour les entreprises. Selon une étude réalisée en 2021, la probabilité d'innover atteint un pic entre 7 et 8 ans avant l'expiration de la protection (brevet et exclusivité) avant de converger vers zéro 5 ans avant l'expiration. Sahragardjoonegani et al, [Re-purposing existing drugs for new uses : a cohort study of the frequency of FDA-granted new indication exclusivities since 1997](#), 01.2021.

<sup>9</sup> Cambridge Crystallographic Data Centre, [Dexamethasone briefing – its chemistry and history](#), 06.2020.

<sup>10</sup> La Société américaine des pharmaciens des systèmes de santé, [Dexamethasone](#), 31.07.2017.

<sup>11</sup> Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, [Prise en charge des formes sévères de COVID-19 : une méta-analyse incluant l'étude CAPE-COVID plaide en faveur de l'acorthicothérapie](#), 03.09.2020.

<sup>12</sup> Águas, R., Mahdi, A., Shretta, R. et al., [Potential health and economic impacts of dexamethasone treatment for patients with COVID-19](#). Nat Commun 12, 915 (2021). RECOVERY est un acronyme basé sur « Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy ».

cas graves de COVID-19, avec un nombre estimé à un million de vies sauvées depuis l'approbation de la nouvelle indication<sup>13</sup>. Cet exemple – parmi beaucoup d'autres<sup>14</sup> – montre la valeur potentielle élevée de la reconversion d'un PAP hors-brevet. Nous analysons ici les motifs expliquant que ce potentiel n'est pas exploité de manière plus conséquente, encore moins systématique, et donne des perspectives pour l'avenir.

Par conséquent, nous décrivons d'abord le manque d'innovation hors-brevet dans l'UE (section 2) avant de détailler les différentes incitations existantes pour résoudre ce problème (sections 3 et 4) et de les évaluer (section 5).

## 2 La faiblesse de l'innovation hors-brevet dans l'UE

La section 2 décrit d'abord l'état actuel de l'innovation dans l'UE et son retard par rapport aux États-Unis d'Amérique (United States of America, USA) en termes d'innovation hors-brevet (section 2.1) avant de présenter le mode de fonctionnement général de l'innovation dans le secteur pharmaceutique de l'UE (section 2.2) et d'expliquer de manière détaillée pourquoi ce système ne peut pas produire d'innovation hors-brevet, ce qui conduit à une utilisation généralisée des médicaments hors-indication (section 2.3).

### 2.1 L'innovation pharmaceutique dans l'UE et aux États-Unis

Le secteur pharmaceutique et biotechnologique est le deuxième secteur le plus innovant de toute l'économie, la R&D représentant près de 10,6 % des ventes nettes en 2016 dans l'UE, après les logiciels et les services informatiques, qui atteignent 15 %<sup>15</sup>. Les dépenses de R&D dans le secteur pharmaceutique et biotechnologique ont doublé entre 2000 et 2019 dans l'UE, passant de 17,8 milliards d'euros à 36,3 milliards d'euros par an<sup>16</sup>.

Néanmoins, cette expansion est concomitante au déclin relatif de l'innovation pharmaceutique européenne par rapport aux USA. Entre 2014 et 2018, 47 % des nouveaux traitements provenaient des USA, tandis que seulement 25 % émanaient de l'UE et du Royaume-Uni. Au début des années 1990, la situation était inversée : l'UE représentait environ la moitié de l'innovation pharmaceutique, tandis que les États-Unis n'en représentaient qu'un quart<sup>17</sup>. En outre, la part des investissements en R&D dans le secteur pharmaceutique par rapport à l'investissement total mondial en la matière était également en baisse dans l'UE. Les dépenses en R&D pharmaceutique ont augmenté de 450 % entre 1990 et 2017 dans l'UE, alors qu'elles ont augmenté de 800 % aux États-Unis sur la même période<sup>18</sup>.

En ce qui concerne l'importance de l'innovation hors-brevet par rapport à l'innovation totale dans le secteur pharmaceutique dans l'UE, aucune statistique concrète n'a été établie jusqu'à présent. Pourtant, outre le retard général en termes d'innovation pharmaceutique par rapport aux USA, quelques

<sup>13</sup> National Health Service, le [COVID treatment developed in the NHS saves a million lives](#), 23.03.2021.

<sup>14</sup> Par exemple, le Viagra, un médicament utilisé contre l'angine de poitrine, a été reconverti pour traiter les dysfonctionnements érectiles. Neuberger A, Oraiopoulos N, Drakeman DL. [Renovation as innovation: is repurposing the future of drug discovery research?](#), Drug Discov Today. 2019 Jan;24(1):1-3, p. 1.

<sup>15</sup> Commission européenne, [EU Industrial R&D Investment Scoreboard, 2016](#), p. 57.

<sup>16</sup> Les valeurs sont basées sur les données des associations membres de l'EFPIA (chiffres officiels). Fédération européenne des associations d'industries pharmaceutiques, [The Pharmaceutical Industry in Figures](#), 2019, p. 3.

<sup>17</sup> Fédération européenne d'associations et d'industries pharmaceutiques, [Would the last pharmaceutical investor please turn the lights out](#), 01.03.2020. Les chiffres proviennent de Pharmaintelligence ([Pharmaprojects](#) & [SCRIP](#)), données de mars 2019.

<sup>18</sup> Ibid.

éléments indiquent aussi un retard de l'UE en matière d'innovation hors-brevet. En 2019, les médicaments reconvertis hors-brevet représentaient 4 % de la valeur des prescriptions pharmaceutiques mondiales, avec 70 % de ce marché aux États-Unis et seulement 13 % dans l'UE<sup>19</sup>. Par conséquent, certains pays européens comme la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni ont développé ce type de marché<sup>20</sup>, mais ils ont décliné au cours de la dernière décennie<sup>21</sup>. Comparé aux États-Unis, l'innovation hors-brevet en est donc à un stade très précoce dans l'UE<sup>22</sup>.

## 2.2 Le système d'innovation dominant dans le secteur pharmaceutique de l'UE

Le développement d'un médicament<sup>23</sup> *de novo* est très coûteux. Selon des estimations fondées sur les données de l'industrie, les coûts moyens de R&D pour un nouvel PAP ont atteint 1,93 milliard d'euros en 2014<sup>24</sup>. D'autres sources affirment que ce coût est en réalité bien inférieur, à environ 1 milliard d'euros<sup>25</sup>. Ces coûts se composent principalement des coûts de développement du produit final (7 %), des coûts d'échec<sup>26</sup> (40 %) et des coûts d'emprunt – c'est-à-dire le versement des intérêts et du principal des prêts souscrits pour mener à bien le processus d'innovation – (53 %)<sup>27</sup>. La part très importante des coûts d'emprunt s'explique par le taux d'échec élevé : moins de 10% des demandes d'autorisation de mise sur le marché<sup>28</sup> de médicaments *de novo*<sup>29</sup> aboutissent.

Les coûts de R&D sont répartis de la phase de découverte<sup>30</sup> aux phases d'essais cliniques<sup>31</sup> nécessaires à l'autorisation de mise sur le marché. En moyenne, pour qu'un nouveau médicament obtienne une autorisation de mise sur le marché, des milliers de PAP ont été étudiés au début du processus de recherche<sup>32</sup>. Avant qu'un médicament n'arrive sur le marché, il passe par un processus qui prend en moyenne douze ans une fois que le PAP a été découvert<sup>33</sup>. Une fois que les données cliniques issues

<sup>19</sup> IQVIA, [White paper: A digital future for value added medicines](#), 2019, p. 6.

<sup>20</sup> Le terme « marché » fait référence à la valeur et aux ventes générées par les médicaments hors-brevet reconvertis.

<sup>21</sup> IQVIA, [White paper: A digital future for value added medicines](#), 2019, p. 6.

<sup>22</sup> Plus précisément, la voie réglementaire américaine appelée « Section 505(b)(2) » et dédiée à l'innovation continue, a représenté 50% des autorisations de mise sur le marché aux USA entre 2013 et 2018. PharmExec.com, [505\(b\)\(2\): A Pathway to Competitiveness Through Innovation for Specialty and Generic Companies](#), 04.12.2019.

<sup>23</sup> Un médicament *de novo* correspond à un médicament basé sur un PAP nouvellement découvert et étudié.

<sup>24</sup> Les coûts capitalisés avant impôt par autorisation de mise sur le marché atteignent 2 558 millions de dollars (dollars 2013) dans leur étude. En prenant le taux de change moyen entre le dollar et l'euro en 2013 (1,3284 dollar pour 1 euro), ces coûts atteignent 1,93 milliard d'euros par médicament. Joseph A. DiMasi, Henry G. Grabowski, Ronald W. Hansen, [Innovation in the pharmaceutical industry : New estimates of R&D costs](#), Journal of Health Economics, volume 47, 2016, pages 20-33, key findings.

<sup>25</sup> La moyenne estimée des coûts d'investissement des estimations de haute qualité atteint 1 143,3 milliards de dollars (dollars 2018) dans leur étude. En prenant le taux de change moyen entre le dollar et l'euro en 2018 (1,1811 dollar pour 1 euro), ces coûts atteignent 0,97 milliard d'euros, soit environ 1 milliard d'euros. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. [Research and Development Costs of New Drugs-Reply](#). JAMA. 2020;324(5):518. p. 869.

<sup>26</sup> Ces coûts correspondent à tous les coûts irrécupérables des médicaments qui ont dû arrêter leur développement et leur mise sur le marché à un moment quelconque du processus. Gupta Strategists, [The cost of opportunity: A study on pharmaceutical R&D costs](#), 02.2019, p. 8.

<sup>27</sup> Gupta Strategists, [The cost of opportunity: A study on pharmaceutical R&D costs](#), 02.2019, p. 8.

<sup>28</sup> Une autorisation de mise sur le marché dans l'UE est une autorisation de mise sur le marché d'un médicament possiblement dans un, plusieurs ou tous les États membres de l'Union européenne. AEM, [Marketing authorisation](#).

<sup>29</sup> Ashburn, T., Thor, K. [Drug repositioning : identifying and developing new uses for existing drugs](#). Nat Rev Drug Discov 3, 673-683 (2004), p. 1.

<sup>30</sup> La phase de découverte consiste en des essais de criblage et des tests de toxicité. Kraljevic S, Stambrook PJ, Pavelic K. [Accelerating drug discovery](#). EMBO Rep. 2004;5(9):837-842, Résumé.

<sup>31</sup> Les essais cliniques sont des études destinées à découvrir ou à vérifier les effets d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, c'est-à-dire des médicaments qui n'ont pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché. AEM, [Human regulatory](#).

<sup>32</sup> Vagelos, [Are Prescription Drug Prices High ?](#) Science, New Series, Vol. 252, No. 5009 (24 mai 1991), p. 1082.

<sup>33</sup> Kraljevic S, Stambrook PJ, Pavelic K. [Accelerating drug discovery](#). EMBO Rep. 2004;5(9):837-842, Résumé.

de trois phases différentes d'essais cliniques<sup>34</sup> sont disponibles, une société pharmaceutique peut demander une autorisation de mise sur le marché<sup>35</sup>.

Compte tenu de l'importance des coûts de R&D, le prix d'un médicament est un élément-clé pour déterminer la rentabilité des entreprises pharmaceutiques. Une fois qu'un médicament est autorisé, son prix est fixé de manière très différente selon les États membres, car la tarification et le remboursement relèvent exclusivement de leur compétence<sup>36</sup>. Grâce à diverses protections, telles que les brevets, l'exclusivité des données réglementaires et l'exclusivité de marché, les entreprises pharmaceutiques peuvent protéger leurs prix pour compenser leurs coûts de R&D et réaliser des bénéfices. Le prix d'un médicament *de novo* dans l'UE est protégé pendant au moins dix ans<sup>37</sup>. L'exclusivité totale peut être portée à onze ans si, au cours des huit premières années d'exclusivité, l'entreprise pharmaceutique innovatrice obtient une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques censées apporter une valeur ajoutée significative par rapport aux thérapies existantes<sup>38</sup>. En réalité, la protection réglementaire moyenne des médicaments est plus longue que ces dix ou onze ans d'exclusivité de marché : la Commission européenne a constaté en 2019 que la protection effective atteint 13 ans, contre 15 ans en 1996<sup>39</sup>, notamment grâce aux certificats complémentaires de protection qui protègent le PAP cinq ans de plus, ce qui porte à 25 ans la protection du PAP, qui par extension protège également le prix et le marché du médicament de la concurrence<sup>40</sup>.

### 2.3 Spécificité de l'innovation hors-brevet dans l'UE

L'innovation hors-brevet ne suit pas les mêmes règles que celles décrites ci-dessus. Tout d'abord, la reconversion d'un PAP hors-brevet n'entraîne pas autant de coûts que le développement d'un médicament *de novo* basé sur un PAP nouvellement découvert, puisqu'il n'est plus nécessaire de passer par une phase initiale de recherche et de découverte<sup>41</sup>. Cependant, il représente toujours environ 50 à 60 % des coûts de R&D d'un médicament *de novo*<sup>42</sup>.

En ce qui concerne les prix des médicaments hors-brevet reconvertis dans l'UE, étant donné qu'aucune protection du marché n'est accordée à la nouvelle indication – sauf dans des cas très spécifiques<sup>43</sup> –

---

<sup>34</sup> Les essais cliniques de phase I étudient la sécurité du traitement testé sur des patients volontaires, les essais cliniques de phase II étudient l'efficacité et la posologie du traitement, et les essais cliniques de phase III évaluent la valeur ajoutée de l'innovation et nécessitent en général un grand nombre de participants. Cancer.org, [types et phases des essais cliniques](#), 18.08.2020.

<sup>35</sup> L'AEM demande que les rapports d'études cliniques de chaque phase soient inclus dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. AEM, [ICH guideline M4 \(R4\) on common technical document \(CTD\) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD, 19.03.2021](#), p. 6.

<sup>36</sup> AME, [The European regulatory system for medicines](#).

<sup>37</sup> Comme mentionné dans l'introduction, les exclusivités des données réglementaires et de marché s'appliquent aux médicaments et non aux PAP. En Europe, l'autorisation de mise sur le marché accorde automatiquement huit ans d'exclusivité des données réglementaires (qui comprend également une exclusivité de marché) et deux ans d'exclusivité de marché ultérieure pendant lesquels les concurrents peuvent accéder aux données réglementaires. AEM, [Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards](#), 28.10.2018, p. 5.

<sup>38</sup> AME, [Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards](#), 28.10.2018, p. 3.

<sup>39</sup> Commission européenne, [Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe](#), 2021, p. 12.

<sup>40</sup> Ibid, p. 69.

<sup>41</sup> Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM et Molinski SV (2017), [Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics](#). Front. Oncol. 7:273. p. 2.

<sup>42</sup> Ibid., p. 2.

<sup>43</sup> Voir la section 3.1 pour plus de détails.



rien n'empêche une entreprise pharmaceutique d'utiliser le PAP<sup>44</sup> hors-brevet reconverti avec cette nouvelle indication<sup>45</sup>. Toute entreprise peut accéder aux données réglementaires utilisées pour l'autorisation de mise sur le marché et effectuer le repositionnement, la reformulation ou la recombinaison introduits par l'entreprise innovatrice. Cela implique que la quantité de médicaments hors-brevet s'ajuste à la demande et que les prix soient compétitifs comme pour les médicaments génériques<sup>46</sup> et soient traités comme des médicaments génériques par le régulateur. Plus précisément, les prix des médicaments génériques répondent à l'offre mais sont également réglementés par les autorités nationales. Par exemple, en France, la baisse de prix initiale par rapport au prix du médicament original doit être de 60 % lorsque le médicament générique fait son entrée sur le marché<sup>47</sup>. Au Portugal et en Italie, cette baisse de prix atteint 50 %, en Allemagne 10 % (tant pour le médicament original que pour le médicament générique par rapport au prix du médicament original sous brevet)<sup>48</sup>. En outre, les génériques sont généralement inclus dans les systèmes de prix de référence externes<sup>49</sup> – ce qui limite la fixation des prix des génériques à une bande passante basée sur les prix du même médicament à l'étranger. Les prix des médicaments hors-brevet reconvertis respectent également ces remises.

Par conséquent, l'innovation hors-brevet est confrontée à deux défis : a) des coûts importants et une longue phase de développement<sup>50</sup> et b) un prix incertain sur les marchés, en d'autres termes : des bénéfices incertains. Il en résulte un manque d'incitations à reconvertir les PAP hors-brevet dans le secteur pharmaceutique. En outre, il existe également des facteurs dissuasifs pour l'industrie, compte tenu de la réduction possible du potentiel du marché en raison d'essais cliniques révélant des effets secondaires dangereux<sup>51</sup>. Malgré cette possibilité, le manque d'incitations conduit à une large utilisation hors-indication des médicaments<sup>52</sup> dans le secteur de la santé, notamment pour répondre

<sup>44</sup> L'Input utilise l'expression « PAP hors-brevet reconverti » lorsque le PAP reconverti n'a toujours pas donné lieu à un médicament reconverti, ce qui n'arrive que lorsque l'entreprise qui reconvertit réussit à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour sa nouvelle indication. Dans ce cas, on parle de « médicament hors-brevet reconverti ».

<sup>45</sup> En Europe, aucune protection réglementaire n'est accordée aux médicaments reconvertis hors-brevet. Il est à noter que cette situation est très différente aux États-Unis où la voie réglementaire « Section 505(b)(2) » accorde entre trois et sept ans d'exclusivité commerciale. Voir la section 4.1 pour plus de détails. US Food & Drug Administration, [Small Business Assistance : Frequently Asked Questions for New Drug Product Exclusivity](#), 02.11.2016.

<sup>46</sup> Un médicament générique est un médicament développé pour être identique à un médicament déjà autorisé. Son autorisation est basée sur des données d'efficacité et de sécurité provenant d'études sur le médicament original. AEM, [Generic medicine](#).

<sup>47</sup> Commission européenne, [External reference pricing of medicinal products : simulation based considerations for cross-country coordination](#), p. 72.

<sup>48</sup> Nayroles G, Frybourg S, Gabriel S, Kornfeld Å, Antoñanzas-Villar F, Espín J, Jommi C, Martini N, de Pouvoirville G, Tolley K, Wasem J, Toumi M. [Unlocking the potential of established products : toward new incentives rewarding innovation in Europe](#). J Mark Access Health Policy. 2017 May 12;5(1):1298190. p. 3.

<sup>49</sup> Informations sur les prix et les remboursements des médicaments, [External reference pricing \(ERP\)](#).

<sup>50</sup> Entre trois et douze ans contre entre cinq et quinze ans pour un médicament *de novo* ; voir pour la première fourchette Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM et Molinski SV (2017) [Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics](#). Front. Oncol. 7:273. p. 2. Et voir pour la seconde gamme Commission européenne, [Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe](#), 05.2018 p. 21.

<sup>51</sup> Commission européenne, [Study on off-label use of medicinal products in the European Union](#), p. 10.

<sup>52</sup> L'utilisation hors-indication dans le secteur de la santé consiste à utiliser un médicament pour une indication non approuvée ou dans un groupe d'âge, un dosage ou un mode d'administration non approuvés, ce qui est généralement nécessaire pour répondre au besoin d'un patient pris individuellement. Dans le secteur de la santé, il est courant que les médecins prescrivent des médicaments hors-indication, en particulier dans les domaines cliniques où les besoins sont fortement insatisfaits, à savoir l'oncologie/hématologie, la psychiatrie et la rhumatologie. La population pédiatrique et celle des maladies rares sont les principales cibles. L'utilisation hors-indication est présente à la fois dans les hôpitaux et en ambulatoire. L'augmentation des exigences des patients et des médecins pour obtenir une autorisation de mise sur le marché pour la nouvelle utilisation ainsi que le temps et les coûts nécessaires pour étudier une nouvelle indication sont les principales causes de l'utilisation hors-indication. Pour plus de détails, voir Commission européenne, [Study on off-label use of medicinal products in the European Union](#), p. 10 et p. 15.

à des besoins non satisfaits. En effet, aucune disposition du droit communautaire n'empêche la prescription d'un médicament pour des indications thérapeutiques autres que celles pour lesquelles une autorisation de mise sur le marché a été accordée<sup>53</sup>. La reconversion d'un PAP hors-brevet peut contribuer à limiter la nécessité des utilisations hors-indication, et donc à limiter les risques encourus.

### **3 Des incitations ex-ante pour remédier à la faiblesse de l'innovation hors-brevet**

Pour remédier au manque d'innovation hors-brevet dans le secteur pharmaceutique, les incitations peuvent intervenir à au moins quatre étapes différentes du processus de reconversion :

- (1) au stade initial, en accordant davantage de fonds à la recherche et au développement et en suscitant une plus grande coopération entre les parties prenantes ;
- (2) lorsque l'organisation innovatrice choisit sa voie réglementaire<sup>54</sup> pour l'autorisation de mise sur le marché, en introduisant des caractéristiques favorables à un accès plus rapide des patients et à la mise sur le marché ;
- (3) lorsque l'autorité réglementaire accorde une autorisation de mise sur le marché associée à une protection du marché, en créant une protection favorable aux médicaments reconvertis ;
- (4) enfin, lors de la fixation du prix du médicament hors-brevet reconverti, en introduisant des primes récompensant la valeur ajoutée du produit.

Par conséquent, la section 3 se concentre sur les incitations créées par les autorités publiques en vigueur avant l'autorisation de mise sur le marché – (1) et (2) : incitations ex-ante – qui visent à la reconversion, tandis que la section 4 se concentre sur les incitations créées par les autorités publiques en vigueur après l'autorisation de mise sur le marché – (3) et (4) : incitations ex-post – qui visent la reconversion. Ces deux sections examinent des incitations précieuses tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'UE.

En ce qui concerne les incitations ex-ante<sup>55</sup>, l'UE met au point un système pour l'innovation hors-brevet (section 3.1) et le Royaume-Uni un système pour la reconversion – sans cibler uniquement les PAP hors-brevet (section 3.2).

#### **3.1 Le système européen pour l'innovation hors-brevet**

L'UE élabore actuellement un cadre public-privé innovant pour la reconversion (section 3.1.1) et dispose d'un projet de plateforme de reconversion financé par Horizon Europe (section 3.2.1).

---

<sup>53</sup> Cour de justice européenne, [Laboratoires CTRS contre Commission](#), paragraphe 79.

<sup>54</sup> Une voie réglementaire est une procédure établie par les régulateurs que les candidats doivent suivre pour obtenir potentiellement une autorisation de mise sur le marché. AEM, [Authorisation of medicines](#).

<sup>55</sup> Les cadres mentionnés dans les sections 3.1 et 3.2 comprennent principalement des incitations ex-ante, et très marginalement des incitations ex-post. Voir la section 4 pour plus de détails.



### 3.1.1 Le cadre STAMP pour reconvertir les PAP hors-brevet

En 2016, la Commission européenne a créé le groupe d'experts « Safe and Timely Access of medicines for patients » (STAMP<sup>56</sup>) – ou « accès sûr et rapide aux médicaments pour les patients » en français – qui a notamment pour mission de développer des voies innovantes pour mettre sur le marché des médicaments reconvertis. En 2018, l'industrie a proposé un cadre expérimental<sup>57</sup> pour faciliter la re-conversion des PAP hors-brevet<sup>58</sup>, qui a été adopté par le Comité pharmaceutique<sup>59</sup> en 2019. L'objectif de ce cadre est d'apporter de nouvelles indications<sup>60</sup> – en utilisant des médicaments existants – et d'identifier comment les parties prenantes collaborent dans ce contexte<sup>61</sup>. Dit autrement, le cadre de reconversion vise à favoriser l'autorisation d'une indication pour un PAP hors-brevet, pour lequel certaines données ont déjà été générées grâce à son utilisation hors-brevet<sup>62</sup>.

Le champ d'application du cadre – lancé en 2021<sup>63</sup> – est le suivant<sup>64</sup> : une nouvelle indication<sup>65</sup> pour un médicament « bien établi »<sup>65</sup> doit être identifiée comme distincte des indications autorisées actuelles par un État membre ou par l'UE dans son ensemble, dans un domaine où des bénéfices significatifs pour la santé publique sont susceptibles d'être obtenus<sup>66</sup>. Le médicament bien établi doit être libre de toute protection réglementaire et il doit déjà exister des preuves de l'efficacité du PAP pour la nouvelle indication (preuves du monde réel<sup>67</sup>). Enfin, un « champion » – une organisation à but non lucratif<sup>68</sup> –

<sup>56</sup> Le groupe d'experts STAMP a été créé pour fournir des conseils et une expertise aux services de la Commission en ce qui concerne la mise en œuvre de la législation pharmaceutique de l'UE, ainsi que les programmes et les politiques dans ce domaine. Le groupe STAMP échange des points de vue et des informations sur l'expérience des États membres, examine les initiatives nationales et identifie les moyens d'utiliser plus efficacement les outils réglementaires existants de l'UE dans le but d'améliorer encore la sécurité et la rapidité de l'accès des patients aux médicaments. Il s'agit d'un groupe de travail composé de représentants des États membres, de l'Agence européenne des médicaments (AEM) et de parties prenantes issues de l'industrie, d'organisations à but non lucratif, d'organisations représentant les patients, les soins de santé et les payeurs. Union européenne, [Scope, objectives and functioning of the Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients \("STAMP"\)](#), 06.12.2018, p. 1.

<sup>57</sup> Ce cadre est un protocole de reconversion, qui s'appuie sur les dispositions légales existantes, à tester en prévision d'un cadre plus définitif ex-post. Il est davantage axé sur la coopération entre les parties prenantes que sur la mise en place de nouvelles voies réglementaires vers le marché.

<sup>58</sup> Commission européenne, [Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines](#), 2019.

<sup>59</sup> Le Comité pharmaceutique est un organe consultatif de la Commission européenne. C'est un forum où la Commission, les États membres, l'AEM et ses autres membres, tels que les pays de l'EEE, peuvent interagir sur les questions de politique et de mise en œuvre relatives à l'acquis pharmaceutique. Commission européenne, [Pharmaceutical Committee](#), 11.2019, p. 1.

<sup>60</sup> L'utilisation d'un médicament sous-indication signifie que le produit est utilisé pour l'indication, l'âge, le groupe, le dosage ou le mode d'administration pour lesquels il a été demandé lors du processus d'autorisation de mise sur le marché. AEM, [Off-label use](#).

<sup>61</sup> Commission européenne, [Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines](#), 2019, p. 1.

<sup>62</sup> Ibid., p. 4.

<sup>63</sup> AEM, [Repurposing of authorised medicines: pilot to support not-for-profit organisations and academia](#), 28.10.2021.

<sup>64</sup> Pour l'ensemble du paragraphe : Agence européenne du médicament, [Repurposing of established substances](#), 25.09.2019, p. 7.

<sup>65</sup> Un médicament bien établi est basé sur un principe actif utilisé depuis plus de dix ans et dont l'efficacité et la sécurité ont été bien établies. Lorsqu'ils font l'objet de nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché, ces dernières peuvent être basées sur des résultats de la littérature scientifique. Un an de protection des données réglementaires est accordé dans ce cas (art. 10(5) de la directive (CE) 2001/83). AEM, [Well-established use](#).

<sup>66</sup> Commission européenne, [Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines](#), 2019, p. 3.

<sup>67</sup> Preuves cliniques recueillies par des recherches effectuées après l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. EMA, [Real world evidence – what have we learned recently at EMA ?](#)

<sup>68</sup> Un champion ne peut pas être une entreprise privée et ne peut pas être financé par des organisations privées à but lucratif du secteur pharmaceutique. Il ne peut pas non plus avoir conclu d'accords opérationnels avec une entreprise pharmaceutique concernant leur parrainage ou leur participation au projet de recherche spécifique au moment de son entrée dans

prendrait la responsabilité de suivre toutes les étapes pour que cette indication identifiée figure sur l'étiquette. Le protocole est le suivant<sup>69</sup> :

- (1) le champion identifie une nouvelle indication qu'il souhaite ajouter au médicament et se rapproche de l'Agence européenne des médicaments (AEM) et/ou les autorités nationales équivalentes pour intégrer le cadre STAMP<sup>70</sup> ;
- (2) à l'aide des sources de données identifiées et/ou de ses propres données, le champion soumet sa proposition d'entrer dans une voie réglementaire préexistante, nationale ou de l'UE, à l'autorité réglementaire compétente et organise une réunion<sup>71</sup>. D'autres parties prenantes (groupes de patients, investigateurs cliniques, etc.) peuvent y assister. Il peut déjà contacter les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (« Marketing Authorisation Holder » en anglais, MAH) pour obtenir des conseils concernant la génération de données cliniques et les voies réglementaires vers l'autorisation de mise sur le marché<sup>72</sup> ;
- (3) il demande un avis scientifique<sup>73</sup> à l'organisme de réglementation qui décide si le médicament bien établi doit suivre la voie choisie. S'il décide que ce n'est pas le cas, il peut renvoyer vers d'autres voies réglementaires existantes<sup>74</sup> ;
- (4) le champion suit les recommandations de l'organisme de réglementation et recherche le MAH approprié auprès du secteur privé pour mettre la nouvelle indication sur l'étiquette<sup>75</sup> ;
- (5) le MAH et le champion collaborent pour créer des données pertinentes pour le dépôt du dossier d'autorisation de marché, les réponses et les inspections du régulateur<sup>76</sup> ;
- (6) Afin d'inciter le MAH à coopérer avec le champion, le MAH peut bénéficier de la désignation de médicaments orphelins<sup>77</sup>, de l'autorisation de mise sur le marché à usage pédiatrique<sup>78</sup> ou de la protection des données réglementaires pendant un an pour les médicaments bien établis<sup>79</sup>. Néanmoins, le prix est fixé selon le système de fixation des prix de chaque État membre, en fonction de l'évaluation nationale respective des technologies de la santé<sup>80</sup>.

---

le cadre. Il doit coordonner ou encourager la recherche jusqu'au moment de l'engagement total de l'industrie. Il est le coordinateur du projet en engageant toutes les parties prenantes du processus (régulateur, industrie, groupes de patients, etc.). Commission européenne, [Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines](#), 2019, p. 3.

<sup>69</sup> Commission européenne, [Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines](#), 2019, p. 8.

<sup>70</sup> Ibid., p. 5.

<sup>71</sup> Ibid., p. 5-6.

<sup>72</sup> Ibid., p. 6.

<sup>73</sup> L'AEM fournit des conseils scientifiques pour soutenir le développement opportun et rationnel de médicaments de haute qualité, efficaces et sûrs, au bénéfice des patients. AEM, [Scientific advice and protocol assistance](#).

<sup>74</sup> Commission européenne, [Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia in repurposing authorised medicines](#), 2019, p. 6.

<sup>75</sup> Ibid., p. 6.

<sup>76</sup> Ibid., p. 6.

<sup>77</sup> Les médicaments désignés orphelins dont la mise sur le marché est autorisée dans l'UE bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans pour l'indication désignée orpheline. AEM, [Applying for orphan designation](#).

<sup>78</sup> Les médicaments qui sont autorisés pour un usage pédiatrique conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé par l'AEM peuvent bénéficier d'une période distincte de protection des données réglementaires et de marché (8+2 ans) pour cette indication pédiatrique. AEM, [Paediatric-use marketing authorisation](#).

<sup>79</sup> Une substance bien établie est un PAP qui est utilisé depuis plus de dix ans et dont l'efficacité et la sécurité ont été bien établies. Lorsqu'ils font l'objet de demandes ultérieures d'autorisation de mise sur le marché, ces dernières peuvent être fondées sur des résultats issus de la littérature scientifique. Un an de protection des données réglementaires est accordé dans ce cas (art. 10(5) de la directive (CE) 2001/83). AEM, [Well-established use](#).

<sup>80</sup> Une évaluation des technologies de la santé est l'évaluation systématique des propriétés et des effets d'une technologie de la santé, portant sur les effets directs et prévus de cette technologie, ainsi que sur ses conséquences indirectes et involontaires, et visant principalement à éclairer la prise de décision en matière de santé. O'Rourke et al., [Building a European innovation platform for the repurposing of medicinal products](#), 2020, p. 1.

### 3.1.2 Le projet de plateforme de reconversion de l'UE

Dans le cadre de son programme de financement « Horizon Europe » (2021-2027), l'UE organise actuellement un appel d'offres visant à octroyer 50 millions d'euros pour la création d'une plateforme de reconversion<sup>81</sup>.

Les soumissionnaires doivent soumettre une proposition abordant les domaines suivants : a) développer un nouveau modèle de reconversion attirant des investissements mondiaux pour que l'UE prenne une position de leader mondial dans ce domaine<sup>82</sup> ; b) fournir des mécanismes de sélection transparents pour donner la priorité aux médicaments approuvés et expérimentaux<sup>83</sup> ; c) utiliser des méthodes innovantes d'identification des opportunités de reconversion telles que la pharmacogénomique<sup>84</sup>, les méthodes précliniques in vitro, mais aussi l'intelligence artificielle ; d) trouver un moyen de créer une coopération efficace entre toutes les parties prenantes de l'UE ; e) résoudre le problème du manque d'appropriation des projets de reconversion<sup>85</sup>. La plateforme de reconversion devrait être mise en place dans les prochaines années<sup>86</sup>.

## 3.2 Le système de reconversion du Royaume-Uni

Le système de reconversion du Royaume-Uni se compose d'un « Repurposing Medicines Programme »<sup>87</sup> (« programme de reconversion des médicaments », en anglais) qui établit un fonds public catalyseur pour la reconversion (section 3.2.1) et d'une nouvelle voie réglementaire (section 3.2.2).

### 3.2.1 Le Medicines Repurposing Program

Le programme de reconversion des médicaments lancé en mars 2021 vise à réduire au minimum les obstacles à l'utilisation de médicaments « reconvertis » améliorant de manière significative les soins aux patients et les résultats associés et susceptibles de remplir les conditions de financement par le National Health Service (NHS)<sup>88</sup>. Un projet pilote a déjà été lancé<sup>89</sup>.

Ce programme de reconversion des médicaments se déroule de la manière suivante<sup>90</sup> :

---

<sup>81</sup> Financement et appels d'offres de la Commission européenne, [Building a European innovation platform for the repurposing of medicinal products](#), 22.06.2021.

<sup>82</sup> La proposition doit intégrer les aspects scientifiques, méthodologiques, financiers, juridiques, réglementaires et de propriété intellectuelle de la démarche de reconversion. Financement et appels d'offres de la Commission européenne, [Building a European innovation platform for the repurposing of medicinal products](#), 22.06.2021.

<sup>83</sup> Un médicament expérimental est un produit qui a été utilisé dans des essais cliniques mais qui n'a pas été mis sur le marché avec son indication initiale. Le repositionnement dans ce cas permet de compenser les coûts de R&D. NIH, [Investigational product](#).

<sup>84</sup> La pharmacogénomique est un domaine de recherche qui étudie comment les gènes d'une personne influent sur sa réaction aux médicaments. NIH, [Pharmacogenomics](#).

<sup>85</sup> Le 22 juillet 2021, 27 organisations sont à la recherche de partenaires pour délivrer une proposition. [Parmi elles](#), on trouve des organismes de recherche des entités publiques telles que des chambres de commerce, des sociétés de logiciels, des universités et des hôpitaux.

<sup>86</sup> L'appel d'offres prend fin le 22 septembre 2021.

<sup>87</sup> « Programme pour la reconversion des médicaments ». Ce programme est une feuille de route et n'est pas basé sur une disposition légale spécifique au Royaume-Uni.

<sup>88</sup> NHS, [Opportunities to Repurpose Medicines in the NHS in England](#), 02.03.2021, p. 3.

<sup>89</sup> L'étude sur les cellules souches mésenchymateuses pour les enfants atteints d'épidermolyse bulleuse (MissionEB) a été le premier sujet pilote pris en charge par le programme national de collaboration en matière de recherche de NHS England avec les NIHR. NHS, [Opportunities to Repurpose Medicines in the NHS in England](#), 02.03.2021, p. 12.

<sup>90</sup> NHS, [Opportunities to Repurpose Medicines in the NHS in England](#), 02.03.2021, p. 3-4.

- (1) Les nouvelles indications sont identifiées par les associations caritatives et les cliniciens principaux au sein de l'Observatoire de l'information du National Institute for Health Research<sup>91</sup> (NIHR) du Royaume-Uni. Elles ne visent pas nécessairement les PAP hors-brevet<sup>92</sup>.
- (2) Une feuille de route est établie et une équipe chargée du programme se réunit pour coordonner toutes les parties prenantes, depuis la seule génération des données réglementaires nécessaires (provenant principalement d'essais cliniques) jusqu'à l'autorisation de marché, sous la supervision d'organismes publics britanniques<sup>93</sup>.
- (3) Un fonds catalyseur – c'est-à-dire où les investisseurs privés et les entreprises peuvent co-investir – permet de financer ces processus, l'objectif étant de soutenir deux à trois nouvelles indications par an en 2021 et 2022<sup>94</sup>, puis six à partir de 2023.
- (4) La production accélérée de preuves cliniques est poursuivie en utilisant les voies réglementaires existantes ou sur mesure, en accord avec les autorités publiques britanniques (voir section 3.2.2)<sup>95</sup>. Les entreprises pharmaceutiques ou les centres de recherche publics pourraient se charger de la production de données cliniques.
- (5) On s'attend à ce que toute mesure incitant les MAH à reconverter un PAP soit mise en œuvre de manière à ne pas avoir d'incidence sur les systèmes de tarification et de remboursement existants, qui favorisent une concurrence efficace<sup>96</sup>.

### 3.2.2 Le *Innovative Licensing and Access Pathway*<sup>97</sup>

Ce nouveau programme de reconversion est désormais complété par une nouvelle voie réglementaire, lancée le 1<sup>er</sup> janvier 2021, qui ne se contente pas de traiter de la reconversion mais la facilite : il s'agit du « Innovative Licensing and Access Pathway » (« ILAP », voie réglementaire innovante de mise sur le marché et d'accès des médicaments en français)<sup>98</sup>. Cette voie vise à accélérer la mise sur le marché<sup>99</sup> et à faciliter l'accès des patients aux médicaments en fournissant une plateforme intégrée unique pour une collaboration soutenue entre la MHRA, les partenaires et le MAH<sup>100</sup>. Elle est ouverte aux médicaments hors-brevet reconvertis, ainsi qu'aux développeurs de médicaments à visée commerciale et non-commerciale.

Une entreprise pharmaceutique peut obtenir un « passeport pour l'innovation » si elle s'attaque à une maladie potentiellement mortelle, gravement débilante ou à un besoin important non satisfait. La voie est également ouverte sans données d'essais cliniques étayant les avantages du médicament pour les patients. L'entreprise peut fonder son allégation en s'appuyant dans un premier temps sur des données provenant de modèles non cliniques valides, c'est-à-dire des données réelles issues d'études

<sup>91</sup> Ibid., p. 3.

<sup>92</sup> Ibid., p. 3.

<sup>93</sup> Il s'agit de la « Medicines and Healthcare Regulatory Agency » (« MHRA »), du « National institute for Health and Care Excellence » (« NICE ») et des NIHR.

<sup>94</sup> Le financement nécessaire à la reconversion dans ces cas devrait être très faible, étant donné que le NHS estime le budget à environ 10,5 millions de livres sterling par an pour ajouter trois indications par an. NHS, [Opportunities to Repurpose Medicines in the NHS in England](#), 02.03.2021, p. 11.

<sup>95</sup> NHS, [Opportunities to Repurpose Medicines in the NHS in England](#), 02.03.2021, p. 15.

<sup>96</sup> Ibid., p. 4.

<sup>97</sup> Au Royaume-Uni, l'octroi de licences correspond au processus par lequel passent les médicaments pour obtenir une autorisation de mise sur le marché - appelée licence. British Medical Journal, [The licensing of medicines in the UK](#), 2015.

<sup>98</sup> Pour le reste de la sous-section : MHRA, [Innovative Licensing and Access Pathway](#), 30.03.2021.

<sup>99</sup> Le time-to-market correspond au délai entre le début du développement d'un médicament et son autorisation de mise sur le marché.

<sup>100</sup> GOV.UK, [The MHRA Innovative Licensing and Access Pathway is open for business](#), 01.01.2021.

postérieures à la commercialisation<sup>101</sup>, ou des données déduites d'essais cliniques consacrés à une autre indication. L'objectif du passeport pour l'innovation est de créer un « Target Development Profile » (profil de développement cible) pour chaque candidat, ce qui permet d'établir un parcours réglementaire sur mesure<sup>102</sup>.

## 4 Les incitations ex-post pour remédier à la faiblesse de l'innovation hors-brevet dans l'UE

Au niveau de l'UE, aucune disposition légale ne prévoit d'incitations fondées sur la fixation des prix et les remboursements, ni sur la protection du marché – sauf dans certains cas spécifiques<sup>103</sup> – pour les médicaments reconvertis hors-brevet. Deux types d'incitations ex-post peuvent motiver l'industrie pharmaceutique à reconvertir les PAP hors-brevet : les incitations liées à la récompense (prix, politiques de remboursement, etc.) et la protection du marché, qui sont complémentaires. Le système américain prévoit une protection du marché pour les médicaments hors-brevet (section 4.1) tandis que la Belgique prévoit une incitation liée au prix et/ou au remboursement du médicament reconverti hors-brevet (section 4.2).

### 4.1 La section 505(b)(2) de la loi fédérale américaine sur les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques

Le système américain prévoit trois voies réglementaires principales : la section 505(b)(1) pour les médicaments *de novo*, la section 505(b)(2)<sup>104</sup> pour les médicaments hors-brevet reconvertis<sup>105</sup> et la section 505(j) pour les médicaments génériques<sup>106</sup>. En 1984, les États-Unis ont introduit la section 505(b)(2) pour permettre aux médicaments reconvertis hors-brevet de bénéficier de trois à sept ans<sup>107</sup> d'exclusivité des données réglementaires non cumulative<sup>108</sup>. Ce régime d'exclusivité accorde l'exclusivité suivante en fonction des caractéristiques du médicament à approuver : trois ans pour les médicaments reconvertis hors-brevet, sept ans pour les médicaments reconvertis en médicaments contre les maladies orphelines, qui peuvent également ajouter six mois d'exclusivité si le médicament présente une indication pédiatrique<sup>109</sup>.

### 4.2 La prime à la valeur ajoutée pour les médicaments reconvertis en Belgique

En Belgique, si une nouvelle indication à valeur ajoutée pour un PAP hors-brevet est trouvée (repositionnement, reformulation ou recombinaison), les assureurs accordent une prime à l'entreprise

<sup>101</sup> Ces études sont également appelées essais cliniques pragmatiques ou pratiques. Tunis et al., [Practical Clinical Trials](#), 2003, p. 1631.

<sup>102</sup> Rational Vaccines, [Rational Vaccines Receives UK MHRA Innovation Passport for RVx201 for the Treatment of Genital Herpes Resulting From Herpes Simplex Type 2 \(HSV-2\) Virus](#), 22.07.2021.

<sup>103</sup> Le cadre STAMP de la Commission européenne suppose l'utilisation de trois incitations à la reconversion des médicaments : la désignation orpheline, l'autorisation de mise sur le marché de la formulation pédiatrique et l'exclusivité des données réglementaires pendant un an pour les substances bien établies. Voir 3.1.1 pour plus de détails.

<sup>104</sup> Food and Drugs Administration des États-Unis, [Applications covered by section 505\(b\)\(2\)](#).

<sup>105</sup> Ibid.

<sup>106</sup> Ibid.

<sup>107</sup> Non-cumulatif signifie ici qu'il n'est pas possible d'ajouter ultérieurement une nouvelle protection pour le même médicament basée sur d'autres données réglementaires ni d'ajouter une exclusivité de mise sur le marché.

<sup>108</sup> Administration des denrées alimentaires et des médicaments des États-Unis, [Applications covered by section 505\(b\)\(2\)](#), 24.09.1984.

<sup>109</sup> Longworth et al, [The 505\(b\)\(2\) Drug Approval Pathway: A Potential Solution for the Distressed Generic Pharma Industry in an Increasingly Diluted ANDA](#), 03.2018, tableau I.

pharmaceutique retenue lors du processus de négociation des prix, pour autant que cela ne déstabilise pas la soutenabilité du système d'assurance maladie<sup>110</sup>. Plus précisément, l'impact fiscal ne peut dépasser 2,5 millions d'euros par an pendant les trois premières années de mise sur le marché et doit être inférieur à 250 000 euros par patient et par an pendant les trois premières années<sup>111</sup>.

## 5 Évaluation générale

Le système de reconversion du Royaume-Uni (voir la section 3.2) offre plus de souplesse que le cadre STAMP de l'UE (voir la section 3.1.1) pour plusieurs raisons : a) parce qu'il n'identifie pas ex-ante un champion chargé du projet de reconversion (voir la section 3.2.1) ; b) parce qu'il considère comme valables les opportunités de reconversion des PAP encore sous protection réglementaire qui ne sont pas nécessairement hors-brevet ; c) parce qu'il facilite l'établissement de voies réglementaires sur mesure grâce à l'« Innovative Licensing and Access Pathway » (voir section 3.2.2) et à son « Target Development Profile », ainsi qu'à la forte implication de la MHRA ; et d) parce qu'il autorise explicitement les organisations à but non lucratif à être des MAH. Il prévoit également un soutien public plus important que le cadre STAMP de l'UE en ce qui concerne à la fois le financement par un fonds catalyseur financé par le NHS pour les opportunités de reconversion et le processus de production de données réglementaires avec une forte implication de la MHRA. Par conséquent, le Royaume-Uni consacre plus de ressources publiques que l'UE pour stimuler l'innovation pharmaceutique hors-brevet par des incitations ex-ante.

La flexibilité réglementaire concernant les opportunités de reconversion introduite par l'ILAP est bien adaptée pour prendre en compte la spécificité de chaque PAP hors-brevet reconvertible et les différentes raisons qui motivent les parties prenantes impliquées – les médecins pour leurs traitements, les centres de recherche pour la science, les entreprises pharmaceutiques pour les profits, etc. – de sorte que chaque projet puisse concevoir sa propre feuille de route jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. Ce cadre réglementaire flexible pourrait également réduire les taux d'échec – en particulier si les médecins et les chercheurs, qui sont conscients des preuves du monde réel, collaborent avec l'industrie pharmaceutique – et le temps de mise sur le marché grâce à des voies réglementaires sur mesure. Le financement public des opportunités de reconversion est également un moyen de tirer parti des projets de reconversion avec des investissements privés si les bénéfices escomptés sont positifs<sup>112</sup> et, ainsi, d'accroître le réservoir de médicaments reconvertis au bénéfice de l'innovation dans le secteur privé et des patients. Par conséquent, l'UE devrait s'appuyer sur le système britannique de reconversion pour poursuivre son développement, car cela permettrait de soutenir l'industrie pendant le processus d'autorisation de mise sur le marché en attribuant des fonds publics et une assistance réglementaire. Par exemple, le cadre STAMP de l'UE devrait pouvoir autoriser également les champions à but lucratif du secteur privé.

En outre, l'articulation de la plateforme de reconversion (voir section 3.1.2) et du cadre STAMP doit être détaillée. Alors que le cadre STAMP ne prévoit qu'un protocole de coopération entre les différentes parties prenantes pour la reconversion d'un PAP hors-brevet sans nécessiter de nouvelles dispositions juridiques, la plateforme de reconversion est plus ambitieuse car elle cherche à intégrer les

<sup>110</sup> Gouvernement belge, [Arrêté royal 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](#), 01.02.2018, p. 56.

<sup>111</sup> Ibid.

<sup>112</sup> Sijmen A. Reijneveld, [Public-private partnerships in public health research: does it work and if yes, how?](#), Journal européen de santé publique, volume 22, numéro 2, avril 2012, pages 165-166, résumé.



aspects scientifiques, méthodologiques, financiers, juridiques, réglementaires et de propriété intellectuelle de la reconversion. Ainsi, la plate-forme européenne de reconversion devrait être une plate-forme unique public-privé établie comme principal instrument de coopération en vue de l'adoption des opportunités de reconversion hors-brevet. Ainsi, les entreprises pharmaceutiques seraient en mesure de prendre l'initiative. Une organisation gérant la plateforme pourrait être créée et financée par ses participants.

Plus précisément, comme la plateforme de reconversion vise à attirer des investissements internationaux dans l'UE, elle devrait inclure un programme de financement pour des projets communs, impliquant des moyens financiers privés et publics, avec une prédominance des investisseurs privés. Ce programme pourrait être conçu de la manière suivante<sup>113</sup> : lorsqu'un actionnaire rejoint un projet de la plateforme de reconversion, il doit respecter le principe de transparence des coûts, ce qui serait une condition pour résoudre le problème de la propriété en définissant correctement l'équilibre de l'influence et du pouvoir entre tous les actionnaires d'un projet de reconversion. Toutes les parties prenantes (entreprises pharmaceutiques, patients, hôpitaux, centres de recherche, etc.) pourraient être actionnaire. Le secteur public pourrait contribuer à tout type de projet, mais de manière limitée pour chaque projet, ce qui garantirait l'esprit privé de la gestion des projets de reconversion, qui maximise les profits.

La plateforme de reconversion devrait également mettre en œuvre des voies réglementaires avec des caractéristiques similaires à l'ILAP du Royaume-Uni, avec l'esprit expérimental du cadre STAMP. Par conséquent, le Comité pharmaceutique devrait convenir d'un protocole plus souple que celui voté en 2019 et l'expérimenter par le biais de la plateforme de reconversion. Ces voies réglementaires sur mesure constitueraient un facteur d'attractivité décisif pour les entreprises pharmaceutiques innovatrices car elles ont le potentiel de réduire les délais de mise sur le marché. En dehors de la plateforme de reconversion, la Commission pourrait parallèlement encourager l'AEM et les autorités compétentes nationales à développer des projets réglementaires pilotes présentant des caractéristiques similaires à l'ILAP du Royaume-Uni, de sorte que les opportunités de reconversion puissent avoir le choix de suivre également les voies réglementaires nationales, en fonction de la population qu'elles ciblent par exemple. Néanmoins, lorsque l'on s'attend à ce que le médicament hors-brevet reconverti soit très innovant – ce qui signifie que son évaluation des technologies de la santé montre une forte valeur ajoutée – il devrait être préférable pour le titulaire du MAH d'utiliser la procédure centralisée européenne<sup>114</sup> plutôt que les procédures nationales. Les frais et la durée du processus d'autorisation de mise sur le marché devraient être expliqués par l'AEM, comme c'est le cas pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché actuelles<sup>115</sup>.

Toutefois, les incitations ex-ante du cadre STAMP de l'UE, de la future plateforme de reconversion de l'UE et du programme de reconversion du Royaume-Uni sont nécessaires mais pas suffisantes pour créer un environnement favorable à la reconversion des PAP hors-brevet. L'industrie pharmaceutique n'a toujours pas d'attentes positives en matière de rentabilité et doit faire face au coût d'opportunité

---

<sup>113</sup> Programme de financement inspiré par l'organisation Fair Medicine – une organisation non gouvernementale néerlandaise rassemblant des acteurs du secteur de la santé tels que des hôpitaux, des entreprises pharmaceutiques ou des administrations publiques afin d'améliorer l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et abordables – qui finance intégralement des projets de reconversion. Jusqu'à présent, aucune information n'a été divulguée sur les projets eux-mêmes : Fair Medicine, [Mission & Organisation](#).

<sup>114</sup> AEM, [Authorisation of medicines](#).

<sup>115</sup> Pour les frais : AEM, [Fees payable to the European Medicines Agency](#). Pour les durées d'autorisation de mise sur le marché : AEM, [The evaluation of medicines, step-by-step](#).

de faire un meilleur investissement ailleurs, avec une rentabilité attendue plus élevée. Dans les systèmes du Royaume-Uni et de l'UE, les incitations ex-post sont soit absentes<sup>116</sup>, soit réduites à peu d'opportunités de reconversion<sup>117</sup>, ce qui peut expliquer pourquoi ces deux systèmes sont à la traîne par rapport aux États-Unis en termes d'innovation hors-brevet.

En ce qui concerne la protection du marché, une base élargie de PAP hors-brevet bénéficiant potentiellement de la protection du marché, associée à une exclusivité réglementaire des données suffisamment longue pour réaliser des bénéfices, constituerait un instrument adéquat pour inciter les entreprises pharmaceutiques à réorienter leurs produits, car elle élargirait le potentiel du marché, défini par les prix et la population ciblée. Les incitations en faveur des médicaments orphelins et pédiatriques (voir section 3.1.1) sont trop spécifiques, et la protection du marché d'un an accordée dans l'UE pour des substances bien établies (voir section 3.1.1) n'a jamais conduit à l'ajout de nouvelles indications dans l'UE<sup>118</sup>. Par conséquent, l'UE devrait réviser son ensemble de mesures de protection du marché pour inclure les médicaments hors-brevet reconvertis, notamment en étendant les dispositions relatives à la « propriété des données » aux entreprises de reconversion pour les médicaments hors-brevet reconvertis nouvellement approuvés d'un à quatre ans (art. 10(a) de la directive (CE) 2001/83). Cela donnerait un avantage à l'UE par rapport aux États-Unis où la protection du marché ne dépasse pas trois ans pour les médicaments hors-brevet reconvertis dans la section 505(b)(2) (voir section 4.1). Cela pourrait inciter les entreprises pharmaceutiques qui réalisent des innovations hors-brevet ailleurs, notamment aux États-Unis, à délocaliser leurs activités de R&D dans l'UE, car un établissement européen est nécessaire pour demander une autorisation de mise sur le marché dans l'UE<sup>119</sup>.

En définitive, il convient de fixer le prix et de rembourser les médicaments hors-brevet qui répondent à des besoins non satisfaits dans le secteur de la santé, sans affecter de manière significative le rapport coût-efficacité des systèmes de soins de santé durables. Les primes fondées sur la valeur ajoutée, comme celle introduite dans la législation belge (voir section 4.2), sont des instruments intéressants qui permettent aux entreprises pharmaceutiques de saisir les opportunités de reconversion lorsqu'il existe un grand potentiel de marché. Par conséquent, l'UE devrait engager une discussion avec les États membres sur la tarification et le remboursement des médicaments hors-brevet à valeur ajoutée, en tenant compte de la prime à la valeur ajoutée belge pour les médicaments hors-brevet, dans le but d'établir des lignes directrices européennes. Ces lignes directrices pourraient déterminer la répartition de la charge entre les patients et le secteur public pour financer ces primes.

## 6 Conclusion

L'innovation hors-brevet dans le secteur pharmaceutique représente une source d'innovation largement inexploitée pour répondre à des besoins non satisfaits. L'UE est en retard en la matière par rapport aux États-Unis. L'innovation hors-brevet dans l'UE fait défaut en raison d'un manque d'incitations à reconvertir les PAP hors-brevet dans l'UE. Par conséquent, l'UE devrait s'appuyer sur le système britannique de reconversion des médicaments pour poursuivre son développement, car cela permettrait

<sup>116</sup> Le Royaume-Uni exclut d'octroyer des prix favorables, c'est-à-dire plus élevés, ou des remboursements pour les médicaments hors-brevet reconvertis. Voir la section 3.2.1 pour plus de détails.

<sup>117</sup> L'UE n'accorde une protection du marché pertinente qu'aux médicaments orphelins reconvertis. Voir la section 3.1.1 pour plus de détails.

<sup>118</sup> Aucune soumission d'une nouvelle indication pour une substance bien établie en juin 2017. Commission européenne, [Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe](#), 2021, p. 62.

<sup>119</sup> AEM, [pre-authorisation guidance: 1.2 How can i tell if I am duly established in the EEA as an applicant?](#), 10.2020.

de soutenir l'industrie pendant le processus d'autorisation de mise sur le marché en fournissant des fonds publics et une assistance réglementaire. Le cadre STAMP de l'UE – conçu pour donner aux champions à but non lucratif la possibilité de mettre sur le marché un médicament hors-brevet reconverti – devrait pouvoir autoriser également les champions à but lucratif du secteur privé. Pour des raisons d'efficacité, il convient d'établir une plateforme unique européenne de reconversion, sous forme de partenariat public-privé, et qui sera le principal instrument de coopération de la coordination entre les parties prenantes en vue de tester et d'adopter des opportunités de reconversion hors-brevet. Cette plateforme devrait inclure un programme de financement de projets communs, impliquant des moyens financiers privés et – en raison du manque de rentabilité attendu des médicaments hors-brevet – publics, avec une prédominance des investisseurs privés.

L'UE devrait réviser ses mesures de protection du marché afin d'inclure les médicaments hors-brevet reconvertis, par le biais notamment de dispositions de protection des données réglementaires d'un à quatre ans pour les médicaments hors-brevet reconvertis nouvellement approuvés. Elle devrait engager une discussion avec les États membres sur la fixation des prix et le remboursement des médicaments hors-brevet reconvertis, en tenant compte de leur valeur ajoutée sur un modèle s'inspirant des primes belges, dans le but d'établir des lignes directrices européennes en la matière.

**Auteur :**

Victor Warhem, analyste politique

**Centre de Politique Européenne** PARIS

18, rue Balard | F-75015 Paris

Tel. + 33 1 45 54 91 55

[warhem@cep.eu](mailto:warhem@cep.eu)

Le **Centrum für Europäische Politik** FREIBURG | BERLIN, le **Centre de Politique Européenne** PARIS, et le **Centro Politiche Europee** ROMA forment le **réseau des Centres de Politique Européenne** FREIBURG | BERLIN | PARIS | ROMA.

Les instituts du cep sont spécialisés dans l'analyse et l'évaluation de la politique d'intégration européenne. Ils publient leurs travaux scientifiques indépendamment de tout intérêt particulier, en faveur d'une Union européenne respectueuse de l'Etat de droit et des principes de l'économie sociale de marché.