

L'évolution des dépenses relatives aux médicaments remboursables délivrés dans les pharmacies hospitalières aux patients ambulatoires

Caroline Lebbe – Département Politique AO Fédérale
Rose-Marie Ntahonganyira – Service d'études

Résumé

Une analyse des chiffres globaux des dépenses de l'INAMI pour les spécialités pharmaceutiques montre une forte augmentation des dépenses durant ces dernières années. Entre 2014 et 2019, les dépenses nettes pour les spécialités pharmaceutiques remboursées sont passées de 3,992 milliards d'euros à 4,658 milliards d'euros. Cette augmentation concerne principalement les médicaments délivrés aux patients en ambulatoire à l'hôpital, c'est-à-dire les patients qui n'y passent pas la nuit.

Dans le présent article, nous proposons une analyse détaillée des dépenses pour ce secteur sur base des données de facturation de la Mutualité chrétienne. Notre objectif était d'identifier les classes de médicaments qui sont à la base de l'augmentation significative de ces dépenses. Pour cela nous avons examiné quels sont les médicaments pour lesquels on dépense le plus, et quels sont les médicaments les plus chers par patient. Nous nous sommes également penchés sur les médicaments qui sont temporairement remboursés dans le cadre des accords confidentiels conclus avec les firmes pharmaceutiques. Enfin, nous avons examiné la part des médicaments génériques et biosimilaires.

Les résultats de notre étude permettent de conclure que la croissance des dépenses de l'assurance maladie pour les spécialités pharmaceutiques s'explique par une forte augmentation des dépenses pour les médicaments antitumoraux.

Une autre observation est que ce ne sont pas les médicaments les plus chers (en termes de coût annuel moyen par patient) qui pèsent sur le budget, mais les médicaments coûteux — en majorité, nouveaux et remboursés temporairement par l'AO — qui sont utilisés par un groupe cible de plus en plus important. Le caractère confidentiel des contrats à la base du remboursement temporaire des médicaments entraîne un manque croissant de transparence dans la dépense des fonds publics et une impossibilité grandissante d'évaluer le rapport coût-efficacité de ces/des médicaments.

Dans ce secteur plus de la moitié des dépenses sont consacrées aux médicaments biologiques.

Mots-clés : Médicaments, nouveaux médicaments, médicament sous contrat, dépenses à charge de l'assurance obligatoire, délivrance en ambulatoire à l'hôpital, médicaments génériques, médicaments biosimilaires

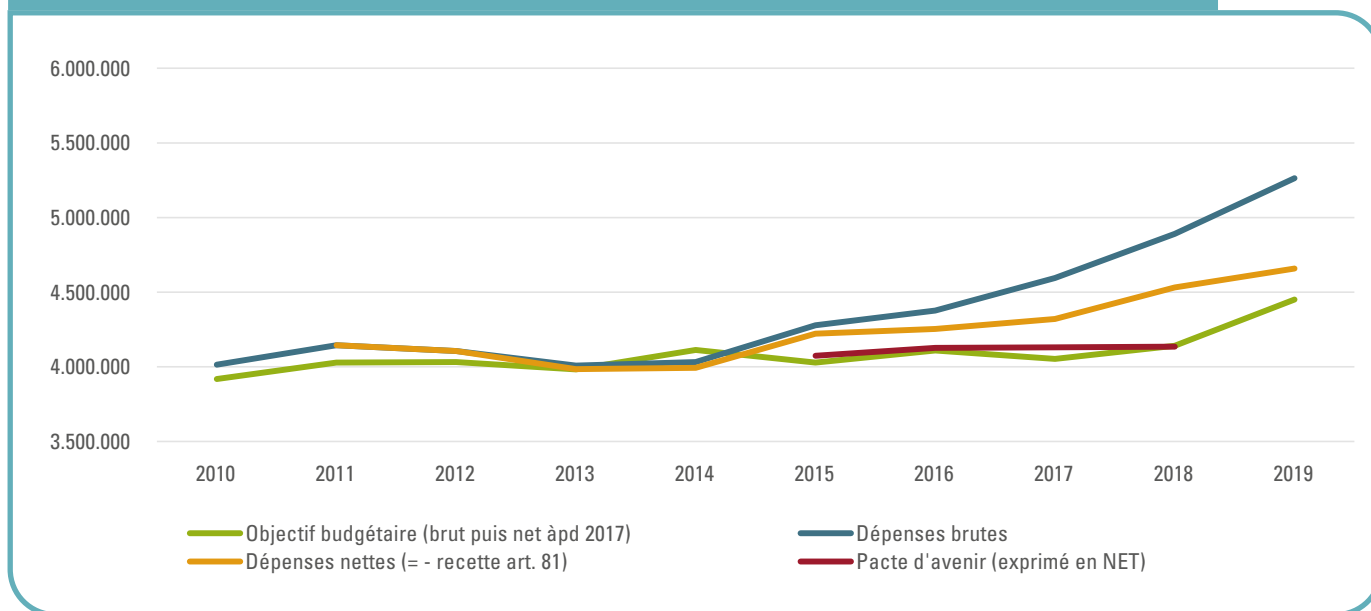
1. Introduction

Entre 2014 et 2019, les dépenses nettes pour les spécialités pharmaceutiques remboursées sont passées de 3,992 milliards d'euros à 4,658 milliards d'euros (voir les notes de l'INAMI CSS 2020/085 et CGV 2018/120). Cela représente une croissance de 17% sur cinq ans. Cette tendance contraste fort avec la situation durant la période 2010-2014, où l'on constatait au contraire une baisse des dépenses, notamment de 4,013 milliards d'euros à 3,992 milliards d'euros.

Le « Pacte d'avenir avec l'industrie pharmaceutique » (2015) mis en place par l'ancienne ministre De Block pour la période 2015-2018, prévoyait une croissance maximale budgétée à une moyenne de 0,5% par an (voir également Lebbe, 2016). Depuis 2015, l'augmentation des dépenses nettes et un dépassement de l'objectif budgétaire pour les spécialités pharmaceutiques sont devenus systématiques, et cette situation demeure malgré l'allocation d'une croissance annuelle de 8% depuis 2019. La masse totale de ces dépassements a été estimée à 1,314 milliard d'euros pour la période de 2015 à 2020 (225, 189, 268, 393, 198 et 41 millions d'euros respectivement). Cela représente une moyenne de 219 millions d'euros par an (voir Figure 1).

Le budget des spécialités pharmaceutiques représente environ 18% du budget global des soins de santé (voir note de l'INAMI CCB 2021/085). Une analyse plus poussée peut être faite en distinguant les lieux où les médicaments sont délivrés. En effet, selon la loi de 25 mars de 1964 sur les médicaments, les médicaments doivent toujours être délivrés par des pharmaciens. Il s'agit généralement des pharmaciens travaillant dans des pharmacies publiques (les pharmacies de ville appelées aussi officines publiques). Outre ces pharmaciens, il existe également des pharmaciens qui travaillent à l'hôpital (pharmaciens hospitaliers). Chaque hôpital dispose de sa propre pharmacie hospitalière et le pharmacien de l'hôpital est responsable de la délivrance de tous les médicaments à l'hôpital. Cela concerne les médicaments destinés aux patients hospitalisés, mais aussi aux patients qui viennent à l'hôpital pour un traitement sans y passer la nuit, par exemple pour une chimiothérapie.

Figure 1 : Évolution des dépenses brutes et nettes pour les spécialités pharmaceutiques sur la période 2010-2019 par rapport à l'objectif budgétaire fixé (sources: notes INAMI)



1. Net signifie « en tenant compte des revenus perçus dans le cadre des conventions selon les art 111 et suivants de l'arrêté royal du 1er février 2018 ».
2. Le dépassement de 2020 est une estimation au moment de la rédaction du présent article - source : note INAMI CGSS 2020 075.

Notons que de plus en plus de médicaments ne peuvent être délivrés que par les pharmaciens hospitaliers, comme la plupart des médicaments orphelins prescrits pour des maladies rares (voir Encadré 1). Les patients qui ont besoin de ces médicaments sont donc obligés d'aller les chercher à l'hôpital. Ainsi, nous distinguons trois secteurs différents des médicaments : (1) les médicaments délivrés par un pharmacien travaillant dans les pharmacies publiques, (2) les médicaments délivrés par un pharmacien hospitalier pour les patients hospitalisés et (3) les médicaments délivrés par un pharmacien hospitalier aux patients ambulatoires, c'est-à-dire les patients qui ne passent pas la nuit à l'hôpital. Chaque secteur a ses propres règles de facturation et de financement.

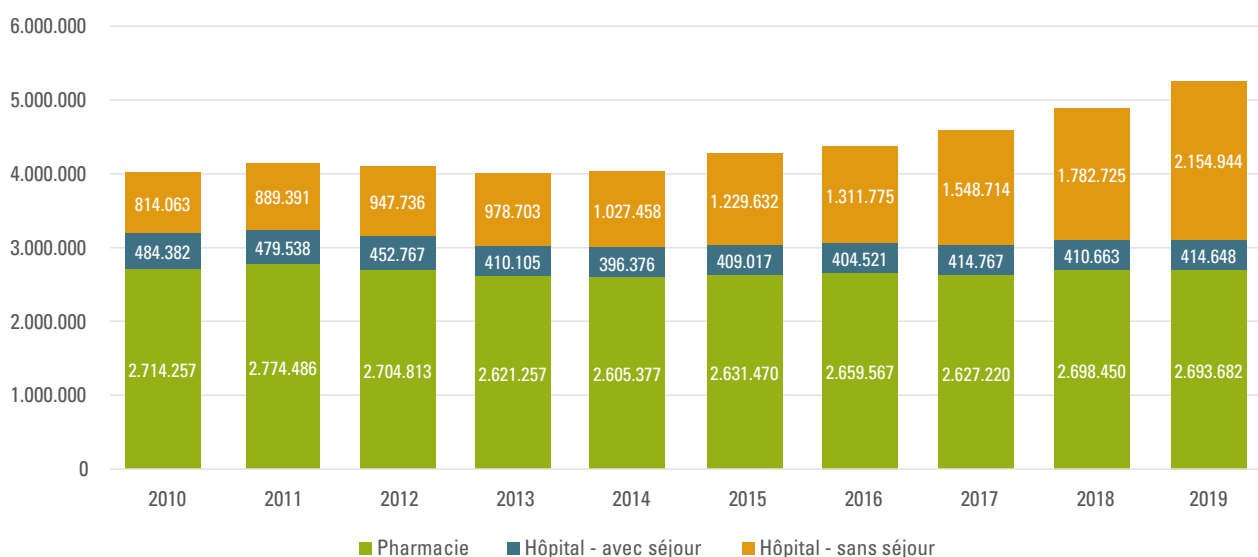
L'analyse des dépenses brutes pour les spécialités pharmaceutiques par secteur montre que ce sont surtout les dépenses pour les médicaments délivrés par le pharmacien hospitalier aux patients ambulatoires qui augmentent fortement : de 814 millions d'euros en 2010 à 2.155 millions d'euros en 2019. Cela représente une croissance de 165% en neuf ans (voir Figure 2). Les dépenses brutes dans les secteurs des pharmacies publiques et de l'hospitalisation (avec nuitée) sont au contraire restées plus ou moins stables ou ont même diminué au cours des dix dernières années.

Quelles sont les classes de médicaments qui sont à l'origine de cette augmentation ? Quels sont les médicaments qui pèsent le plus sur l'assurance obligatoire ? Quels sont les médicaments les plus chers par patient ? Quel est le poids des médicaments financés par le biais de contrat confidentiel conclu entre le ministre concerné et les firmes pharmaceutiques ? Quelle est la part des médicaments génériques et des biosimilaires dans ce secteur ? Voilà les questions qui ont guidé notre recherche.

Encadré 1 : Médicaments orphelins et Collège de médecins pour un médicament orphelin

Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le traitement de maladies rares et reconnues comme telles par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Une maladie rare est une affection qui met la vie en danger et/ou qui est grave et chronique et qui ne touche pas plus de 5 personnes sur 10.000. Compte tenu du prix élevé des médicaments orphelins, d'une part, et du fait que l'évidence thérapeutique est souvent limitée d'autre part, le remboursement de ces médicaments par la solidarité Belge dans le cadre de l'assurance obligatoire est souvent soumis à des conditions strictes et à l'approbation du médecin-conseil de la mutuelle. Ces conditions sont principalement déterminées sur la base de données issues d'essais cliniques. Parce qu'ils concernent généralement des maladies peu connues, il a été créé, pour certaines spécialités, des Collèges de médecins pour les médicaments orphelins, composés d'experts qui doivent aider le médecin-conseil à décider si le patient remplit ou non les conditions prédéfinies pour être remboursé. Tous les médicaments orphelins pour lesquels il existe un Collège de médecins ne peuvent être délivrés que par un pharmacien hospitalier.

Figure 2 : Répartition des dépenses brutes d'assurance obligatoire (AO) par secteur (source : INAMI)



2. Dépenses de l'assurance obligatoire (AO) pour les médicaments délivrés aux patients en ambulatoire à l'hôpital pour la période 2010 à 2019 (données MC)

Afin d'approfondir la compréhension de la situation actuelle sur le plan des dépenses pour les médicaments en Belgique, nous nous sommes penchées sur les données de facturation des membres de la MC pour le secteur des « médicaments délivrés par les pharmaciens hospitaliers aux patients ambulatoires » (ci-après « secteur »). Alors que les chiffres ci-dessus sont des chiffres globaux pour l'ensemble du système d'assurance obligatoire basés sur les informations de l'INAMI, les chiffres ci-dessous ne concernent que les dépenses et les membres de la MC pour la période 2010-2019. Les membres de la MC représentent à ce jour environ 41% de la population belge, or la répartition démographique des membres de la MC n'est pas identique à 100% à la répartition démographique de la population belge. C'est pour cette raison qu'une extrapolation de nos chiffres à la population belge pourrait donc varier légèrement de la réalité et constitue donc une estimation.

Notons également que les dépenses que nous avons analysées sont les dépenses brutes. Les éventuels remboursements dans le cadre des art. 111 et suivants n'ont pas été pris en compte (voir Encadré 2). Ces restitutions sont effectuées par les entreprises concernées directement auprès de l'INAMI.

Encadré 2 : Qu'est-ce qu'un accord article 111 et suivants de l'Arrêté royal du 1 février 2018, parfois aussi appelé contrats article 81 ?

Pour certains médicaments, il existe une incertitude quant au rapport entre le coût du médicament et sa valeur ajoutée offerte aux patients. Dans ce cas, en principe, un remboursement par l'AO est prématuré. Afin de permettre aux patients d'accéder à ces médicaments et de recueillir parallèlement davantage de données sur la valeur de ces médicaments, la réglementation prévoit la possibilité d'un remboursement temporaire, via un accord entre l'entreprise et le ministre compétent. Cet accord comprend généralement les incertitudes qui doivent être clarifiées pendant la période de l'accord et un mécanisme confidentiel de compensation budgétaire.

Cette possibilité existe depuis 2010, mais le règlement a été modifié à plusieurs reprises au fil des années. Actuellement, l'entreprise pharmaceutique peut demander au ministre d'engager une procédure d'accord 1) si la Commission de remboursement des médicaments (CRM) ne parvient pas à un avis définitif sur le remboursement à la majorité des deux tiers (art. 111), 2) sur avis de la CRM (art. 112) 3) ou encore dans certains cas après un avis négatif de la CRM (art. 113). Le ministre peut répondre ou non à la demande de l'entreprise.

Parfois, le terme « accords article 81 » est également utilisé, car avant l'entrée en vigueur de l'actuel arrêté royal du 1er février 2018, la procédure des accords était décrite à l'article 81 et suivant l'arrêté royal du 11 décembre 2001.

2.1. Évolution des dépenses des spécialités pharmaceutiques en ambulatoire à l'hôpital

Nous avons d'abord analysé les dépenses totales pour les spécialités pharmaceutiques et leur évolution durant les dix dernières années (voir Tableau 1).

Sur la période 2010-2019, les dépenses AO pour les membres de la MC ont augmenté de 163% (de 373 à 981 millions d'euros) alors que la part personnelle à charge du patient n'a augmenté que de 40% (de 8,3 à 11,7 millions d'euros) (voir Tableau 1). La masse totale de ces parts personnelles représentait 2,2% du coût total en 2010 et elle est de 1,2% en 2019. Cette diminution s'explique par le fait qu'une grande partie des nouveaux médicaments (coûteux) faisant partie de notre étude est couverte à 100% par l'assurance obligatoire. Et si une contribution du patient peut être demandée, elle est plafonnée. Cela évite aux patients de devoir payer un ticket modérateur élevé malgré le coût unitaire très élevé de nombreux nouveaux médicaments dans ce secteur.

Précisons, par ailleurs, que le nombre de patients traités a augmenté durant la même période d'environ 27% (voir Tableau 1). Nous constatons que l'augmentation du nombre de patients et du coût moyen AO par patient concerne avant tout les personnes qui ont plus de 50 ans (voir Figure 3) à partir de 2015. L'augmentation du nombre de patients est particulièrement forte dans la tranche d'âge 66-75 ans : nous avons une croissance de 51% pour la classe d'âge 66-75 ans alors qu'elle varie entre 6% (0-9 ans) et 43% (76 ans et plus) pour les autres classes. Sur le plan des dépenses AO une forte croissance est observée au niveau de trois tranches d'âge : 76 ans et plus (257%), 66-75 ans (229%) et 0-9 ans (205%). Pour le reste des tranches d'âges, la croissance varie entre 49% (10-18 ans) et 136% (51-65 ans). En 2019, 60% des patients traités étaient âgés de plus de 50 ans (voir Figure 4).

Tableau 1 : Évolution des dépenses brutes des spécialités pharmaceutiques en ambulatoire à l'hôpital - données MC

Année	Nombre de patients MC différents	Dépenses AO (en euros)	Montant à charge du patient (tickets modérateurs, en euros)	Montant total facturé au patient (tickets modérateurs + supplément, en euros)	Croissance des dépenses AO (%) par an	Dépenses AO moyennes par patient (en euros)
2010	828.785	372.703.067	8.350.884	8.356.033		450
2011	863.391	396.972.625	8.730.143	8.731.187	6,5%	460
2012	889.795	418.756.249	9.242.110	9.244.976	5,5%	471
2013	911.644	439.432.840	9.380.116	9.381.548	4,9%	482
2014	943.680	469.152.420	9.610.586	9.611.575	6,8%	497
2015	965.103	552.585.865	10.006.320	10.006.581	17,8%	573
2016	987.094	580.894.608	10.422.948	10.424.186	5,1%	588
2017	995.211	708.393.222	10.820.519	10.825.090	21,9%	712
2018	1.017.041	837.118.986	11.223.680	11.235.839	18,2%	823
2019	1.050.712	980.748.762	11.740.252	11.741.293	17,2%	933
Croissance (%) 2010-2019	26,78%	163,14%	40,59%	40,51%		

Figure 3 : Évolution des coûts moyens AO par catégorie âge

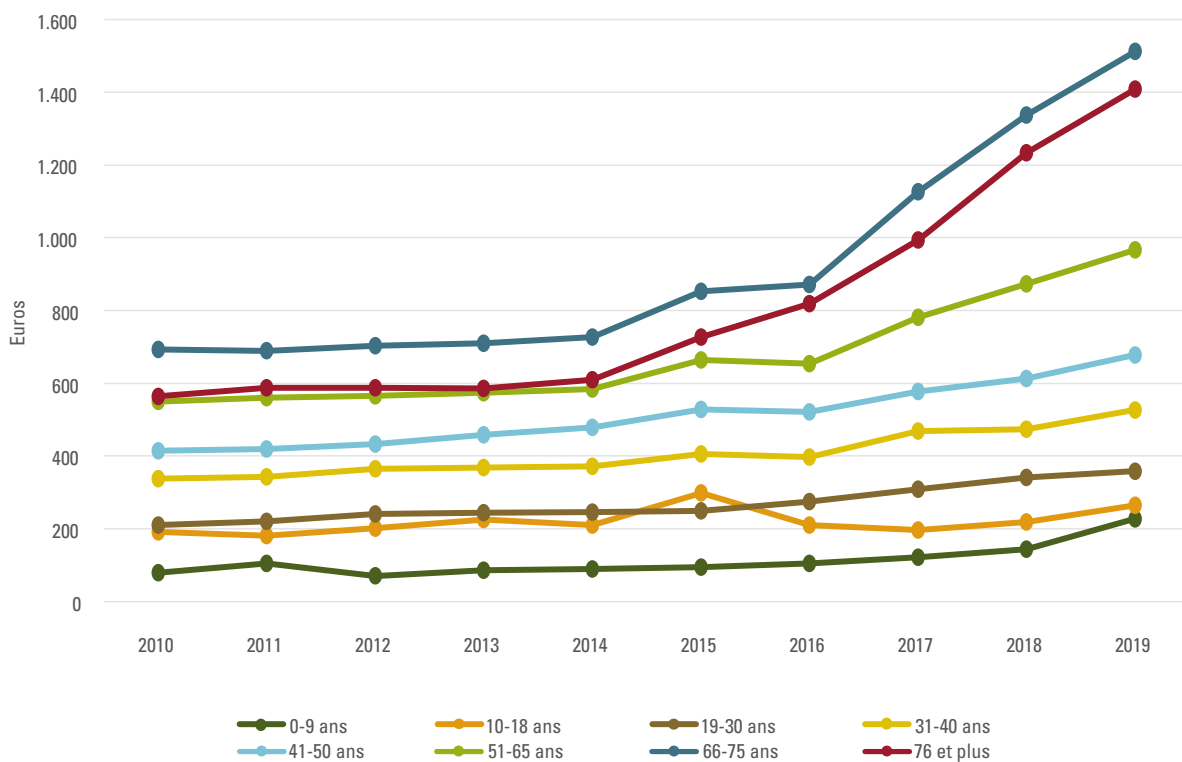
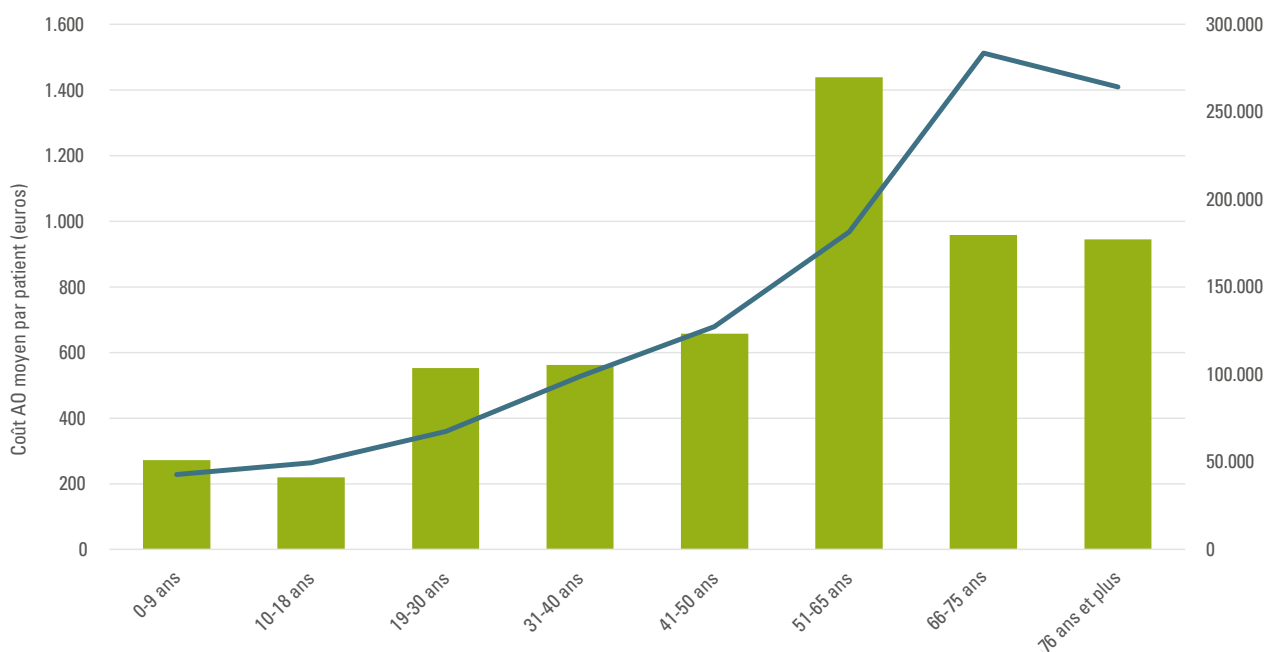


Figure 4 : Nombre de patients et coût annuel moyen AO par groupe d'âge en 2019



2.2. Analyse de l'évolution des dépenses AO par classe thérapeutique (niveau ATC2)

2.2.1. Les leaders sur le plan des dépenses AO : les antitumoraux et les immunosuppresseurs

Nous avons ensuite analysé l'évolution des dépenses AO de 2010 à 2019 pour les médicaments délivrés par les pharmaciens hospitaliers aux patients ambulatoires et les avons classés selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System) au deuxième niveau (ATC2) où on distingue de différents groupes des médicaments selon des propriétés thérapeutiques³. En termes des dépenses, deux groupes thérapeutiques sortent du lot, les antitumoraux (ATC L01) et les immunosuppresseurs (ATC L04).

En 2019, presque la moitié des dépenses (49,26%) a été consacrée aux médicaments antitumoraux (ATC L01) et les immunosuppresseurs (ATC L04) occupent la deuxième place (16,47%). Ensemble, ces deux groupes de médicaments représentent environ 66% des dépenses AO pour les patients de la MC en ambulatoire à l'hôpital. La part relative des médicaments antitumoraux (ATC L01) est passée de 35% en 2010 à 49% en 2019 (voir Tableau 2). Celle des immunosuppresseurs (ATC L04) est restée à peu près stable (de 16,8% à 16,5%).

Parmi les **médicaments antitumoraux (ATC L01)**, en 2019, les cinq principales molécules qui pèsent lourd dans les dépenses sont le *pembrolizumab* (17%), le *nivolumab* (9%), le *palbociclib* (9%), le *daratumumab* (6%) et l'*ibrutinib* (5%).⁴ Le *nivolumab* et le *pembrolizumab* sont des médicaments appartenant à ce qu'on appelle l'immunothérapie et sont utilisés pour le traitement des différents types de cancers. Le *palbociclib* est utilisé dans certains types de cancer du sein, le *daratumumab* dans le myélome multiple et l'*ibrutinib* dans certains cancers du sang.

Etant donné que les médicaments antitumoraux sont utilisés dans le traitement des cancers et que le risque de cancer augmente avec l'âge, ceci explique l'augmentation des coûts AO pour les patients âgés de plus de 50 ans que nous avons observé ci-dessus.

Les immunosuppresseurs (ATC L04) sont des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn et autres. Les dépenses AO pour ce groupe sont passées de 62,4 millions à 161,5 millions d'euros (+159%) sur la période 2010-2019. Sur la même période, le nombre de patients traités a plus que doublé (de 4.875 en 2010 à 10.636 en 2019 (+118%)). Dans cette classe, le *lénalidomide* (28%), l'*infiximab* (18%), le *vedolizumab* (13%) et le *figolimod* (7%) sont les molécules pour lesquelles les dépenses étaient les plus élevées en 2019. Parmi ces molécules, le *vedolizumab* a été plus récemment inclus dans le remboursement (2015).

Tableau 2 : Evolution des dépenses AO en milliers d'euros et du nombre de patients pour les antitumoraux (ATC L01)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Croissance
Dépenses AO	129.404	132.988	138.983	148.729	165.089	184.704	204.359	292.741	402.674	483.127	273,35%
Nombre de membres MC	20.440	21.211	22.340	23.052	23.751	24.316	25.027	26.797	28.661	30.843	50,90%
Total ATC2	372.703	396.972	418.756	439.432	469.152	552.585	580.894	708.393	837.118	980.748	163,14%
% dépenses médicaments anti-tumoraux	34,72%	33,50%	33,19%	33,85%	35,19%	33,43%	35,18%	41,32%	48,10%	49,26%	

3. ATC catégorise les médicaments selon cinq niveaux: le premier niveau ou ATC1 classe des médicaments selon l'organe sur lequel ils agissent, le deuxième niveau ou ATC2 classe les médicaments selon les propriétés thérapeutiques principales, le troisième et quatrième niveau ou ATC3 et ATC4 correspondent à des sous-groupes chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques, et au cinquième niveau ou ATC5 les médicaments sont classés selon une substance chimique particulière.

4. Les médicaments remboursés pour au moins une indication sous contrat en 2019, sont indiqués en bleu et en italique dans cet article. Le *pembrolizumab* et le *nivolumab* sont remboursés depuis 2016. Le *palbociclib* et le *daratumumab* sont remboursés depuis 2017.

2.2.2. Autres classes de médicaments qui ont attirés notre attention dans le top 20 dépenses AO (niveau ATC2)

Alors qu'en 2010-2013, la troisième place était encore occupée par les **sérums et immunoglobulines (ATC J06)**, on constate qu'en 2015, les dépenses pour les **antiviraux à usage systémique (ATC J05)** augmentent fortement (de 9 millions d'euros en 2014 à 41 millions d'euros en 2015) avant de diminuer à nouveau pour atteindre la sixième place en 2019 (voir Figure 5). Depuis 2016, la troisième place est occupée par les **agents à usage ophtalmique (ATC S01)** et depuis lors le top 3 est resté inchangé : agents antitumoraux, immunosuppresseurs et agents à usage ophtalmique. Les dépenses pour ces trois classes continuent à augmenter chaque année.

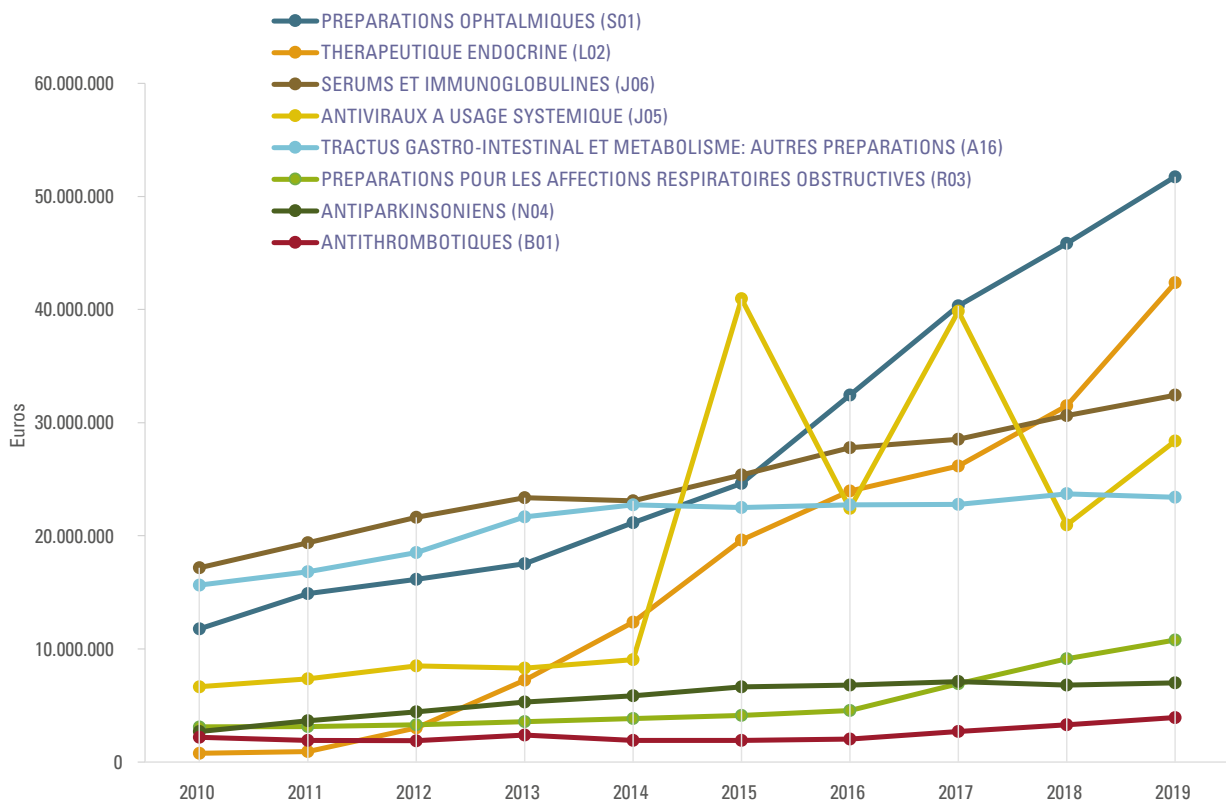
Les dépenses AO en **médicaments ophtalmiques (ATC S01)**, utilisés pour la dégénérescence maculaire, une affection oculaire qui entraîne une perte progressive de la vision, ont plus que quadruplé (de 12 millions en 2010 à 51,7 millions d'euros en 2019). En revanche, le nombre de patients traités n'a augmenté que de 42% au cours de cette même période de dix ans. En 2019, 99% des 51,7 millions dépensés pour cette classe thérapeutique concernent deux molécules : le *ranibizumab* et l'*aflibercept*. En 2019, 68.108 membres de la MC ont utilisé au moins une fois un médicament de cette classe.

Les médicaments de **thérapie endocrinienne (ATC L02)** constituent un autre poste de dépenses en augmentation. En 2019, cette classe représente 42 millions d'euros de dépenses et 3.495 membres de la MC se sont vus administrer au moins une fois un médicament de ce groupe. Il s'agit principalement de trois molécules : *enzalutamide* (38%), *fulvestrant* (7%) et *abiratéron* (54%). L'*enzalutamide* et l'*abiratéron* sont deux médicaments indiqués pour le cancer de la prostate et remboursés sous contrat entre le ministre et les entreprises concernées.

Notons que les dépenses AO pour le fulvestrant, ont augmenté sur 10 ans, passant de 0,49 million à 2,93 millions d'euros. Cela peut s'expliquer par le fait que le domaine d'indication a été élargi pour inclure son utilisation en association avec un nouveau médicament (*palbociclib*, un inhibiteur de CDK4/6 - voir ATC L01) dans le traitement du cancer du sein.

Les dépenses relatives aux **sérums et immunoglobulines (ATC J06)** sont également en hausse, passant de 17 millions d'euros en 2010 à 32 millions d'euros en 2019. Ces médicaments sont spéciaux. Il s'agit de concentrés d'anticorps extraits du plasma sanguin provenant de dons de sang et utilisés pour traiter des affections souvent rares et parfois très graves. Leur production dépend de et est limitée par ce qui peut être collecté auprès des donateurs.

Figure 5 : Évolution détaillée des autres classes (sans les médicaments antitumoraux (ATC L01) et les immunosuppresseurs (ATC L04) parmi le top 20 classes thérapeutiques en 2019



Pour une analyse approfondie de l'utilisation de ces médicaments, nous renvoyons aux rapports du KCE (Bourgeois, Fairon, San Miguel, 2019 ; De Meester, Bourgeois, Devriese, San Miguel, 2020). Ces rapports soulignent notamment le fait que l'utilisation croissante de ces médicaments entraîne leur pénurie sur le marché et cette pénurie entraîne à son tour une augmentation des prix.

Une forte augmentation des dépenses a pu être constatée également pour les **médicaments antiviraux (ATC J05)** notamment à la suite à l'arrivée en 2015 de nouveaux médicaments pour le traitement de l'hépatite C. Il s'agit de médicaments coûteux qui ne doivent être pris que pendant trois à six mois au maximum. Les traitements par le médicament *sofosbuvir*, par exemple, ont coûté de 43.000 à 86.000 euros (596 euros par comprimé) en 2015. La population cible potentielle était si importante que les coûts pouvaient s'élever à plusieurs milliards. Pour que les dépenses restent gérables, ces médicaments n'étaient remboursés, au départ, que pour les patients les plus malades. Progressivement, d'autres molécules similaires au niveau thérapeutique ont été mises sur le marché. Depuis 2019, le prix facial⁵ a baissé et le remboursement a été étendu à tous les patients, quel que soit le stade de la maladie. Le prix élevé et l'impact budgétaire considérable ont conduit à limiter l'accessibilité à ces médicaments.

Une autre classe pour laquelle nous avons constaté une forte augmentation des dépenses depuis 2015 (jusqu'à 10,8 millions d'euros pour 21.017 patients en 2019) est la classe des médicaments utilisés dans les **maladies obstructives des voies respiratoires (ATC R03)**. Là encore, seules trois molécules représentent environ 98% des dépenses dans cette classe des médicaments : à savoir l'omalizumab (41%), le mepolizumab (37%) et le benralizumab (20%). Il s'agit d'anticorps monoclonaux indiqués dans les formes sévères d'asthme qui ne peut être stabilisé de manière adéquate par d'autres options thérapeutiques disponibles. Il est important de noter que ces médicaments peuvent être délivrés aussi par les pharmacies publiques⁶.

Enfin, nous aimerions mentionner les **médicaments antiparkinsoniens (ATC N04)** (7 millions d'euros et 1.405 membres du CM en 2019). Pour cette classe thérapeutique, 99% sont dépensés pour une cassette contenant de la lévodopa et de la carbidopa. Les dépenses semblent se stabiliser ces dernières années. Ce médicament est un médicament orphelin, c'est-à-dire prescrit pour une maladie rare et son remboursement est supervisé par le Collège de médecins pour un médicament orphelin (voir Encadré 1).

Soulignons encore une fois, que les dépenses pour les antitumoraux (ATC L01) et les immunosuppresseurs (ATC L04) constituent plus de la moitié (66%) des toutes les dépenses AO dans le secteur des médicaments délivrés en ambulatoire à l'hôpital. Ainsi, en 2019 les dépenses pour les antitumoraux (ATC L01), leaders du marché, représentent neuf fois les dépenses pour les médicaments ophtalmiques (ATC S01) qui occupent la troisième place.

2.3. Top 10 substances actives (niveau ATC5) en fonction des dépenses AO en 2019

Nous nous sommes ensuite penchées sur les données de la MC en analysant les dépenses au niveau ATC5, autrement dit au niveau du principe actif. Nous constatons que, en 2019, 39% des dépenses brutes de ce secteur (soit 382,7 millions d'euros sur un total de 980,7 millions d'euros) ont été consacrées à 10 médicaments (voir Figure 6). C'est notre top10 molécules aux dépenses AO les plus hautes.

Cinq molécules de ce top 10 appartiennent à la classe des antitumoraux (ATC L01) : *pembrolizumab*, *nivolumab*, *palbociclib*, *daratumumab* et *ibrutinib*. Les dépenses pour ces cinq médicaments représentent ensemble 227 millions d'euros soit 59% des dépenses pour le top 10 et soit 47% des dépenses pour tous les médicaments antitumoraux (L01) dans ce secteur (483 millions d'euros).

Les dépenses pour le *lénalidomide* et l'*infliximab* représentent 46% (73,9 millions d'euros) des dépenses de la classe des immunosuppresseurs (ATC L04), (161,5 millions d'euros). En 2019, 28,5 millions d'euros ont été consacrés au *ranibizumab*. Cela représente 55% des dépenses dans la classe des médicaments ophtalmiques (S01) (51,7 millions d'euros).

Pour la plupart de ces médicaments du top 10, aucune part personnelle (ticket modérateur) ne peut être facturée aux patients, sauf pour l'*infliximab* et *ranibizumab*. Pour ces deux médicaments, les patients de la MC ont payé environ 1,58 million d'euros de leur poche.

En 2019, le nombre de patients traités par la plupart de ces dix molécules a augmenté par rapport à 2018. Au total, 21.170 membres du CM ont été traités avec un médicament de ces 10 principales molécules en 2019 (voir Figure 7).

En 2018, le *trastuzumab* était toujours dans le top 10. Mais avec l'arrivée sur le marché belge des premiers biosimilaires en 2018, le coût par DDD a diminué de 31% entre 2018 et 2019 (de 442 euros par DDD à 305 euros par DDD) et la molécule n'apparaît plus dans le top 10 en 2019.

5. Le prix facial correspond au prix officiel et ne tient pas compte des restitutions faites suite aux contrats selon l'art 111 et suivants de l'AR du 1 février 2018.

6. Les dépenses pour les médicaments délivrés par les pharmacies publiques ne sont pas incluses dans la présente analyse.

Figure 6 : Le top 10 molécules ayant les dépenses AO les plus élevées en 2019 pour les membres de la MC traités en ambulatoire à l'hôpital

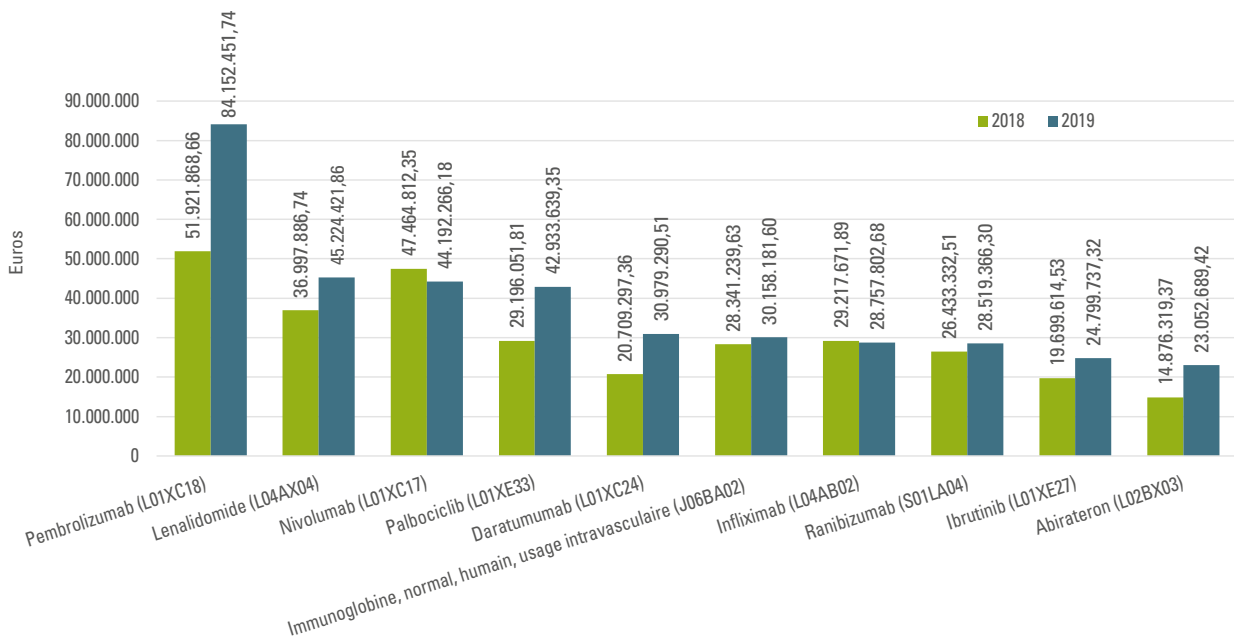
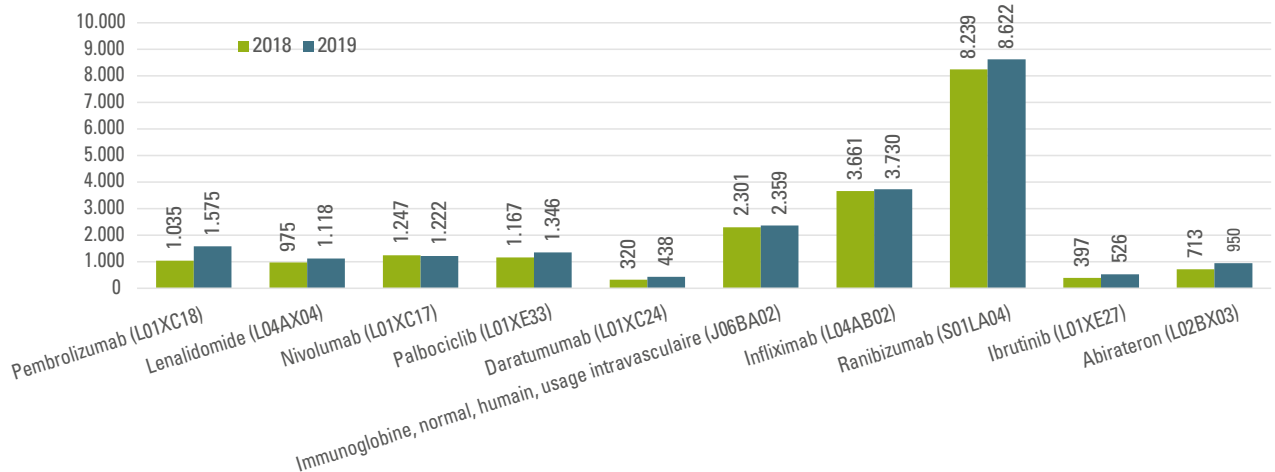


Figure 7 : Nombre de membres CM traités avec le top 10 molécules en termes de dépenses AO en 2019



Le coût annuel moyen pour l'assurance obligatoire par patient en 2019 pour les molécules de ce top 10 varie entre environ 70.700 d'euros (pour le *daratumumab*) et 3.300 d'euros (pour le *ranibizumab*). Pour la plupart des molécules, ce coût annuel par patient est en augmentation.

Nous voudrions souligner que huit de ces dix médicaments sont remboursés temporairement par le biais d'un contrat conclu entre le ministre et l'entreprise. Cela veut dire que les dépenses liées à ces molécules ne correspondent pas au coût réel pour l'AO parce qu'une partie des dépenses est res-

tituée en fonction de la disposition de l'accord confidentiel. Cinq de ces huit médicaments ont été inclus dans l'assurance maladie seulement récemment, depuis 2015 : *ibrutinib*, *nivolumab*, *pembrolizumab*, *palbociclib* et *daratumumab*.

Pour aucun de ces médicaments, une part personnelle n'est mise à charge du patient. Ce sont tous des médicaments orphelins destinés au traitement de maladies rares. Et à l'exception du *nusinersen*, ils sont tous soumis à l'avis du Collège de médecins pour le médicament orphelin concerné (voir Encadré 2).

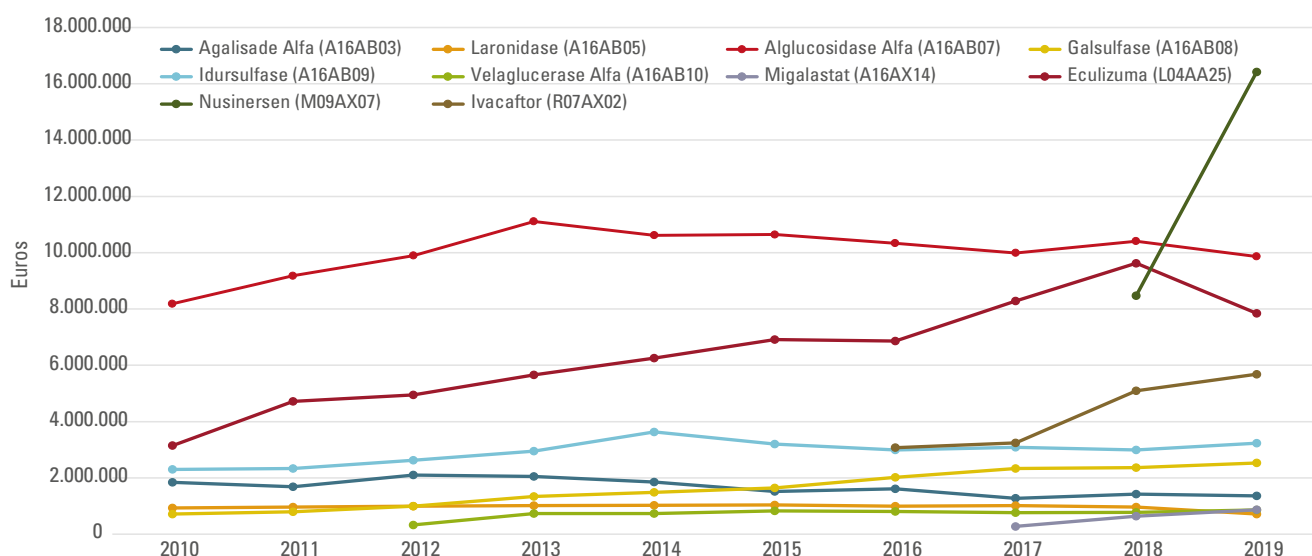
2.4. Top 10 médicaments (niveau ATC5) en fonction du coût moyen AO par patient en 2019

Nous venons d'examiner les dix médicaments aux dépenses les plus hautes pour l'assurance obligatoire. Or, si nous classons les médicaments en fonction du coût annuel moyen par patient, nous arrivons à un top 10 très différent (voir Figure 8). En effet, aucun des médicaments les plus coûteux par patient et par an ne figure dans le top 10 médicaments aux dépenses les plus hautes pour l'assurance obligatoire. Il s'agit ici de molécules très coûteuses qui ne sont utilisées que par un groupe de patients très limité : au total 183 membres de la MC en 2019 avec le coût moyen par patient et par an entre 632.000 et 195.000 d'euros.

Sept de ces dix molécules avec les coûts moyen AO par patient les plus élevés sont des enzymes utilisées dans certaines maladies métaboliques. Il s'agit de pathologies dans lesquelles le patient reçoit un traitement de substitution enzymatique pour remplacer l'enzyme défectueuse ou manquante. Les trois autres molécules sont : l'*ivacaftor* utilisé dans la mucoviscidose, l'*éculizumab* pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (maladie de sang) et du syndrome hémolytique et urémique atypique (une maladie génétique rare touchant principalement les reins et le sang) et le *nusinersen* dans l'amyotrophie spinale (une maladie musculaire génétique).

Sept de ces dix médicaments sont remboursés depuis un certain temps et, au moment du remboursement, le système de contrats en vertu de l'article 111 et suivants n'était pas encore en vigueur (voir Encadré 1). Contrairement au top 10 selon les dépenses AO les plus élevées, les dépenses pour ces molécules sont plus stables sur la période analysée, à l'exception du *nusinersen* et de l'*ivacaftor*. Ces deux molécules ne sont remboursées que depuis peu et le marché doit encore se stabiliser. Les ventes d'*éculizumab* ont également augmenté en raison d'un élargissement des indications et donc du groupe cible.

Figure 8 : Évolution des dépenses AO pour le top10 niveau ATC5 selon le coût moyen AO par patient en 2019



2.5. Médicaments remboursés temporairement par accord confidentiel

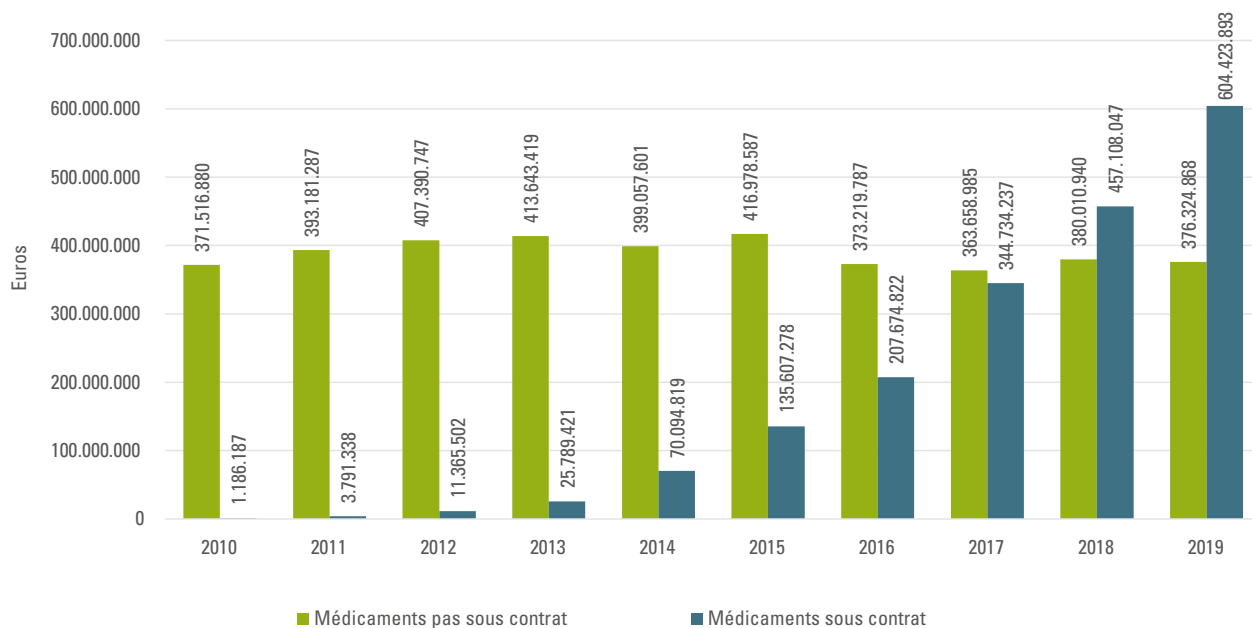
Il est important de faire une distinction entre les médicaments qui sont remboursés « régulièrement » (dont le coût facial correspond à leur coût réel) et les médicaments qui sont remboursés temporairement par le biais d'un accord confidentiel entre le ministre et l'entreprise pharmaceutique (voir Encadré 2)⁷. Pour ces médicaments sous contrat, le prix facial (et donc les dépenses brutes) ne correspond pas au coût réel pour l'assurance obligatoire. Les données de facturation des mutualités ne reflètent que les dépenses brutes.

Dans la figure 9, nous voyons que, les dépenses pour les médicaments sous contrat augmentent très fortement, alors que les dépenses pour les autres médicaments ont diminué au cours des cinq dernières années. Soulignons que la part des dépenses AO pour les médicaments sous contrat représente 61% des dépenses AO totales en 2019 pour 4% des patients ambulatoires qui ont été remboursés pour au moins 1 médicament délivré par le pharmacien hospitalier. Pour les médicaments qui ne sont pas sous contrat, les dépenses ont au contraire diminué alors que le nombre de patients augmente (voir Figure 10). Ces deux tendances inverses signifieraient, que l'augmentation des dépenses AO serait due à la croissance des dépenses pour les médicaments qui sont tempo-

rairement remboursés via un accord confidentiel entre le ministre et l'entreprise. En même temps, la confidentialité des contrats a pour conséquence le fait que, pour une part toujours plus grande du budget, il est aujourd'hui impossible d'évaluer le coût réel des médicaments concernés à charge de la société. Alors que de l'autre part, les réductions de prix mises en œuvre pour les médicaments plus anciens dans le secteur hors brevet ont permis de traiter plus de patients à un moindre coût.

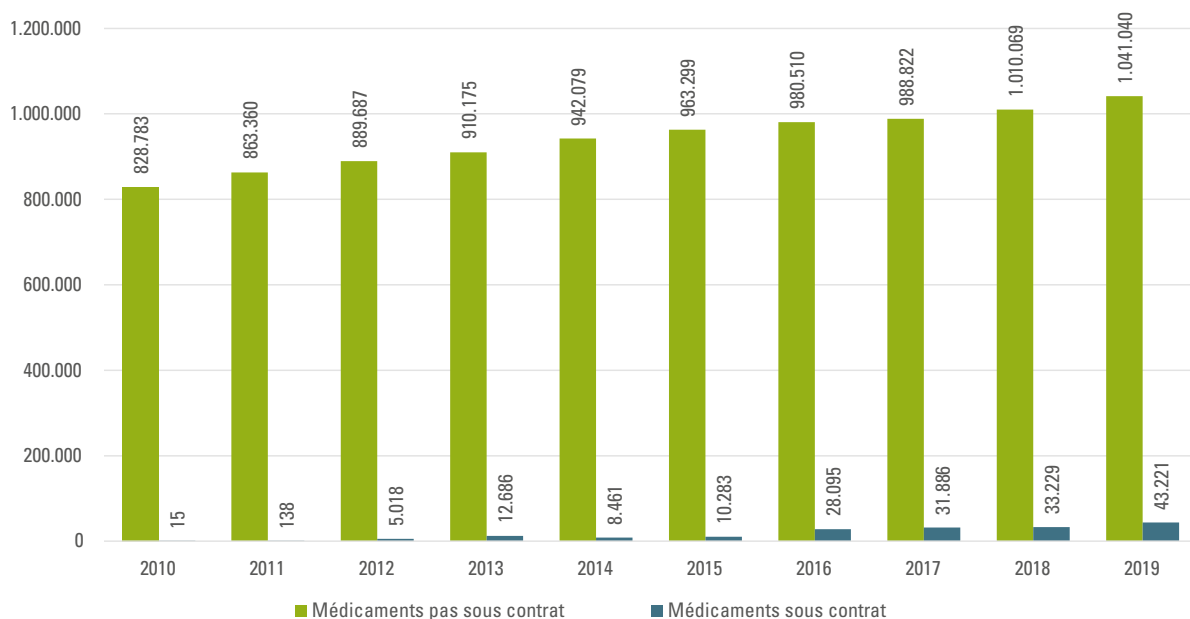
L'augmentation des dépenses pour des médicaments sous contrat entraîne non seulement un manque croissant de transparence dans la dépense des fonds publics, mais aussi une impossibilité grandissante d'évaluer le rapport coût-efficacité des médicaments. Un débat s'impose : dans quelle mesure l'augmentation de la non-transparence est-elle acceptable pour assurer l'accessibilité aux médicaments ?

Figure 9 : Répartition des dépenses entre les dépenses pour les médicaments remboursés de façon régulière et les dépenses pour les médicaments remboursés par un accord confidentiel



7. Par an, par code ATC5, les médicaments qui étaient sous contrat au 1er décembre de cette année ont été pris en compte.

Figure 10 : Médicaments sous contrat : Évolution du nombre de patients MC



2.6. Médicaments génériques et biosimilaires

Suite aux brevets et règles d'exclusivité, les médicaments ont un monopole sur le marché et sont donc protégés de la concurrence pendant un certain nombre d'années (généralement plus de dix ans). Ce monopole prend fin lorsque des médicaments concurrents aux médicaments originaux peuvent entrer sur le marché. En Belgique, l'arrivée sur le marché de médicaments génériques (pour les médicaments chimiques) ou biosimilaires (pour les médicaments biologiques) entraîne une baisse du prix du médicament original et donc une diminution du coût de ces molécules (Van haecht, Lebbe, Ntahonganyira, 2020)⁸. En outre, une règle de facturation spécifique a été imposée aux hôpitaux, grâce à laquelle le coût répercuté sur l'assurance maladie est encore moindre (voir Encadré 3).

Prenons l'exemple de l'infliximab dont nous avons parlé dans la partie 2.3. Si nous analysons l'évolution des dépenses pour l'infliximab sur les dix dernières années, nous pouvons voir que de 2010 à 2015, l'augmentation des dépenses pour ce médicament était constante (voir Figure 11). Or depuis 2015, année durant laquelle au moins un biosimilaire est arrivé sur

le marché belge, les dépenses pour l'infliximab (42,3 millions) ont commencé à diminuer pour atteindre, en 2019, un niveau de dépenses inférieur à celui de 2010 (28,7 millions), alors que le nombre de patients a augmenté de 5% (entre 2015 et 2019). Cela s'explique par le fait que le monopole du fabricant initial s'est épuisé, que les concurrents ont été autorisés à produire des médicaments équivalents et que la venue sur le marché belge de ces concurrents induits une baisse des coûts. Concrètement, alors que le coût par dose définie⁹ de l'infliximab s'élevait à 20,63 euro en 2014, nous observons encore une baisse.

Pour maîtriser les dépenses AO et libérer du budget pour des nouveaux médicaments, il est donc important que les génériques et biosimilaires arrivent sur le marché belge. Or il faut encore que ces médicaments soient prescrits et utilisés. Afin d'évaluer l'usage effectif des médicaments génériques et biosimilaires en Belgique, nous avons analysé la part de marché qui leur est réservée en 2019.

8. Les médicaments peuvent être répartis en deux classes : les chimiques et les biologiques. Les médicaments chimiques sont la plupart du temps des molécules simples produites par synthèse chimique à partir d'éléments ou d'autres composés chimiques. Les médicaments biologiques sont produits par une source biologique ou en sont extraits. Cette source peut être une bactérie ou une moisissure, mais également une cellule animale ou humaine. Les médicaments biologiques se distinguent des médicaments chimiques par leur structure moléculaire plus complexe.
9. La DDD ou dose définie quotidienne est un terme désignant le volume de traitement, basé sur la quantité moyenne d'un médicament nécessaire quotidiennement pour traiter un patient adulte, pour l'indication principale de ce médicament (déterminée par l'OMS).

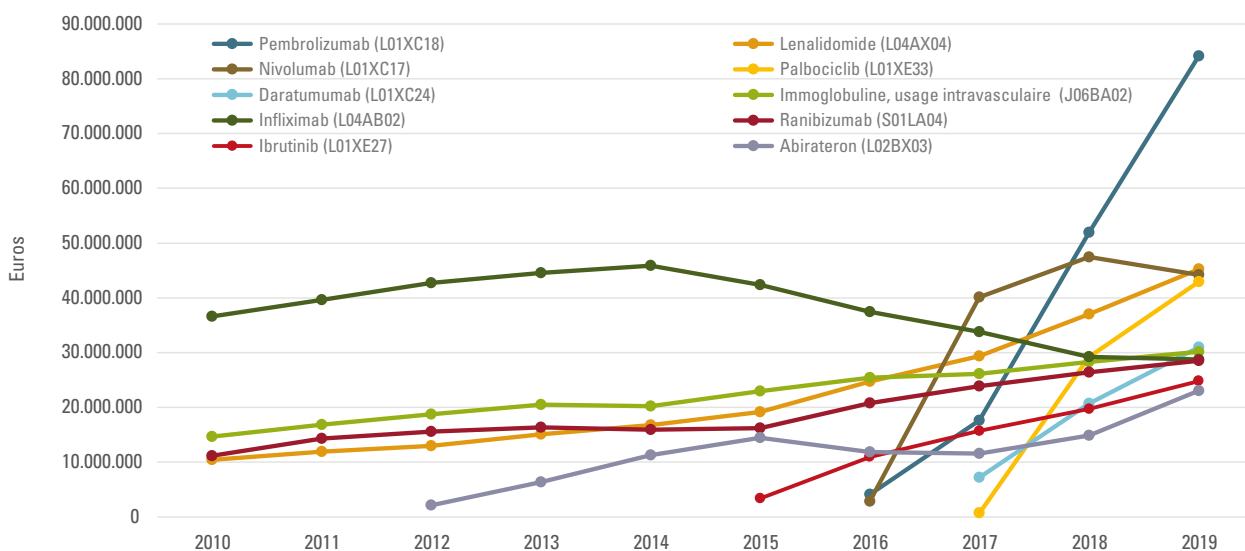
Encadré 3 : Règle de facturation à l'hôpital pour les génériques, les biosimilaires et leur spécialité de référence originale

Une règle de facturation spécifique pour les médicaments a été introduite pour les hôpitaux. Depuis le 1^{er} juillet 2013, les hôpitaux sont soumis à la législation sur les marchés publics. Si plusieurs concurrents (un médicament original et les biosimilaires ou génériques équivalents) sont disponibles sur le marché, les hôpitaux peuvent jouer la carte de la concurrence et, dans la plupart des cas, utiliseront le médicament le moins cher à l'achat. En d'autres termes, le prix d'achat de l'hôpital peut être plus bas que le prix officiel qui peut être facturé. Pour ramener au profit de la collectivité une partie de ces remises négociées, les hôpitaux sont obligés depuis 2017 de facturer les médicaments et leurs génériques/biosimilaires, seulement à 90% (depuis le 1/4/2019 à 85%) du prix facial ou de la base de remboursement de l'assurance maladie.

Au cours de cette analyse, les dépenses totales AO du secteur ont été divisées en dépenses pour les médicaments chimiques (46%) et en dépenses pour les médicaments biologiques (54%)¹⁰. Pour chaque segment, la part des médicaments génériques ou biosimilaires a ensuite été calculée.

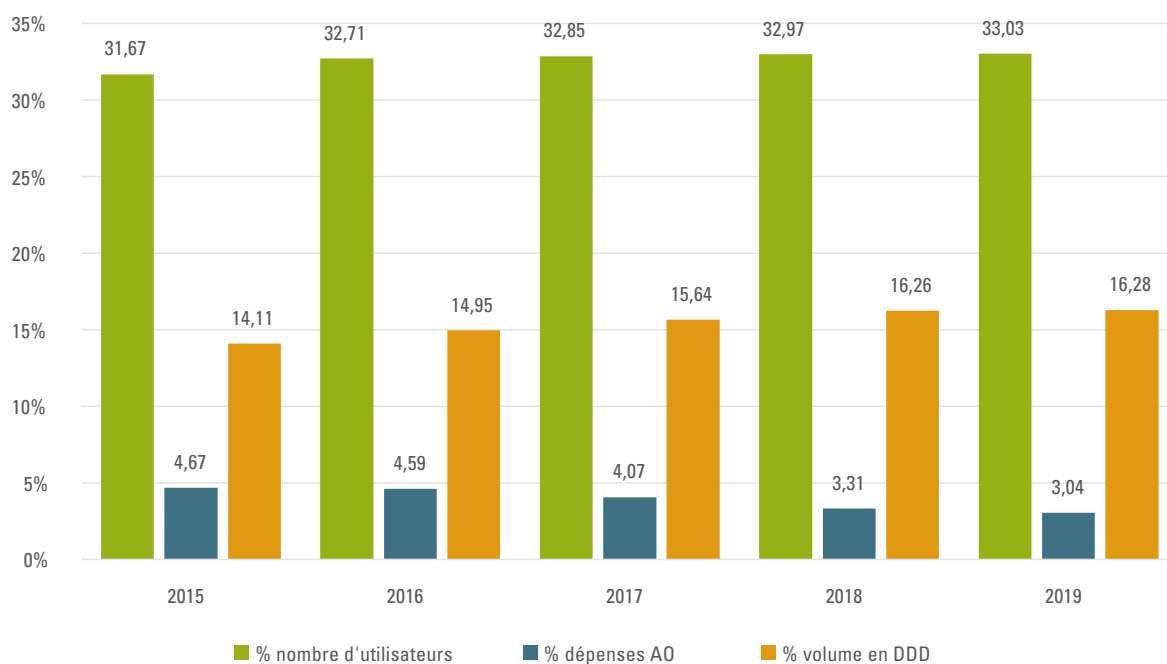
En ce qui concerne les médicaments chimiques, la part en volume des génériques (exprimée en DDD) augmente lentement (16% en 2019, voir Figure 12), mais elle est nettement plus faible que dans le secteur des médicaments délivrés en pharmacies publiques (44% en 2019). Cela s'explique en partie par le fait que dans le secteur sur lequel porte cette étude, l'utilisation de nouveaux médicaments (et donc encore brevetés) est plus importante et que de nombreux nouveaux médicaments très coûteux sont délivrés exclusivement dans les pharmacies hospitalières. Néanmoins, il y a probablement encore de la place pour une croissance de l'utilisation des génériques. Une attention particulière devrait également être portée à l'accès aux génériques de ces molécules coûteuses délivrées exclusivement à l'hôpital.

Figure 11 : Evolution des dépenses du top 10 des médicaments sur la période 2010-2019



10. En comparaison, dans les officines publiques, environ 74% des dépenses AO étaient consacrées aux médicaments chimiques et 26% aux médicaments biologiques.

Figure 12 : Médicaments chimiques dans les traitements ambulatoires des hôpitaux - la part des génériques

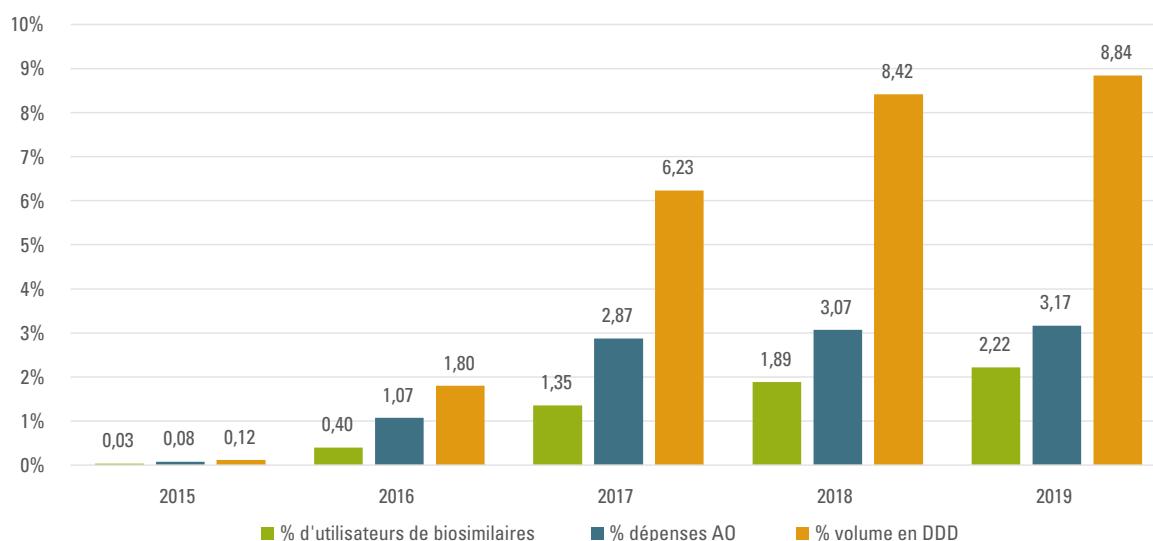


La part en volume (DDD) des biosimilaires dans le segment biologique du secteur (9% en 2019) augmente et est plus élevée que dans le secteur des pharmacies publiques (0,7% en 2019), mais reste minime (voir Figure 13). La plupart des molécules pour lesquelles des biosimilaires sont disponibles ne sont utilisées qu'à l'hôpital et sont délivrées par les pharma-

ciens hospitaliers. Cependant, nous avons vu dans une étude précédente qu'il existe une grande variabilité entre les hôpitaux (Van haecht, Lebbe, Ntahonganyira, 2020).

Au cours des prochaines années, plusieurs médicaments coûteux verront leur brevet expirer. Il est donc important d'anti-

Figure 13 : Les médicaments biologiques dans les traitements ambulatoires à l'hôpital - la part des biosimilaires



ciper ce phénomène et de sensibiliser les parties prenantes et les prestataires de soins de santé concernés afin qu'ils prescrivent les médicaments les plus efficaces. Les biosimilaires et génériques ont leur place ici. Ce n'est que lorsque les biosimilaires et génériques seront utilisés que leurs distributeurs arriveront sur le marché belge, ce qui entraînera une diminution du coût de ces molécules et une création d'une marge budgétaire pour d'éventuels nouveaux médicaments intéressants.

3. Conclusion

Les dépenses de l'assurance obligatoire pour les spécialités pharmaceutiques ont fortement augmenté depuis 2015. Cette augmentation concerne particulièrement les médicaments délivrés par les pharmaciens hospitaliers aux patients en ambulatoire à l'hôpital. L'analyse des données de facturation des membres de la MC montre que les dépenses AO dans ce secteur ont augmenté de 163% entre 2010 et 2019.

Parmi les médicaments en cause de cette augmentation importante, citons principalement les agents antitumoraux (ATC L01) qui ont connu une croissance fortement accélérée depuis 2015. Ils sont suivis par les immunosuppresseurs (ATC L04). En outre, on observe la même chose au niveau de la courbe de l'évolution des dépenses en fonction de la catégorie d'âge, à partir de 2015, chez les plus de 50 ans. Ce n'est pas inattendu, étant donné que les médicaments antitumoraux sont utilisés dans le traitement des cancers et que le risque de cancer augmente avec l'âge.

Notre analyse montre aussi que ce ne sont pas les médicaments très chers ou les plus chers en termes de coût moyen annuel par patient qui sont la cause de cette énorme croissance des dépenses AO. Les dépenses pour ces dix médicaments les plus chers ne représentent que 5% des dépenses totales pour ce secteur et sont des médicaments utilisés par un très petit groupe de patients, plus précisément des patients souffrant de maladies très rares. C'est pourquoi ils pèsent moins lourd dans le budget. En revanche, les dix médicaments responsables des plus fortes dépenses annuelles sont des médicaments chers (jusqu'à 70.700 euros par patient et par an) utilisés par un nombre important de patients, notamment dans le cas de traitements de certaines formes de cancer.

Il est important de souligner que si les coûts de l'assurance maladie ont augmenté de manière significative sur une période de dix ans (+163%), cela a eu moins d'impact direct sur

le patient grâce au fait qu'une grande partie des médicaments (coûteux) faisant partie de notre étude, est couverte à 100% par l'assurance obligatoire. Et si une contribution du patient peut être demandée, elle est plafonnée.

En 2010, un nouveau mécanisme de gestion budgétaire a été introduit à savoir le remboursement temporaire via un accord confidentiel entre le ministre compétent et l'entreprise concernée, les contrats dits article 111 et suivants (anciennement aussi appelés contrats article 81). Ceci permet, malgré les incertitudes liées au médicament (tant budgétaires que scientifiques), de donner aux patients un accès précoce. Dans cet accord un mécanisme de compensation financière confidentiel est convenu. Cela signifie que les prix de ces médicaments ne correspondent pas au coût réel pour l'assurance maladie et que le coût réel des différents médicaments est confidentiel. Depuis 2010, la part du budget consacrée au remboursement de ces médicaments sous contrat (de ce secteur) ne cesse d'augmenter : elle a atteint 61% en 2019. Quatre pourcent des patients qui ont reçu un médicament en ambulatoire par l'intermédiaire du pharmacien de l'hôpital sont traités avec au moins un médicament remboursé temporairement. La « non-transparence » de cette partie du budget rend difficile la justification de l'utilisation des fonds publics et rend impossible la recherche sur le rapport coût-efficacité des différents médicaments. La question se pose de savoir si ce système est durable et dans quelle mesure la perte de transparence est acceptable en échange de l'accessibilité. Les dépenses ont énormément augmenté au cours des dix dernières années, et notre analyse montre que cela est principalement lié à la forte augmentation des dépenses en médicaments antitumoraux (ATC L01). Il serait par ailleurs intéressant de comparer la croissance des dépenses AO avec les effets réels du traitement du cancer en termes de survie et de qualité de vie sur la même période.

Enfin, un autre point d'attention est l'usage des médicaments génériques et biosimilaires. Dans ce secteur, en 2019, un peu plus de la moitié (54%) du budget a été consacré aux produits biologiques et 46% aux médicaments chimiques. Nous constatons que l'utilisation des génériques dans le secteur est nettement plus faible que dans le secteur des pharmacies¹¹ publiques. Cela s'explique en partie par le fait qu'à l'heure actuelle, de nombreux nouveaux médicaments encore sous brevet ne peuvent être fournis que par le pharmacien de l'hôpital (par exemple les nouveaux médicaments pour traiter l'hépatite C, les nouveaux médicaments pour traiter la mucoviscidose, des médicaments orphelins). Les génériques représentent 16% du volume en DDD et 3% des dépenses du secteur pour les médicaments chimiques.

11. Dans le secteur de la pharmacie publique, 76% du budget est consacré aux médicaments chimiques, 24% aux médicaments biologiques.

En revanche, l'utilisation des biosimilaires est plus importante que dans les pharmacies publiques : 3% des dépenses pour 9% du volume en DDD. Ce qui est logique car la plupart des médicaments biologiques sont utilisés exclusivement à l'hôpital. La part des biosimilaires en Belgique est beaucoup plus faible que dans les autres pays européens. Étant donné que l'arrivée des génériques/biosimilaires sur le marché entraîne des réductions de prix légalement déterminées des médicaments concernés et de leurs originaux, leur usage rationnel est important pour créer un espace budgétaire pour les nouveaux médicaments importants au niveau thérapeutique. Dans les années à venir, plusieurs produits biologiques et autres médicaments coûteux utilisés exclusivement dans les hôpitaux verront leur brevet tomber. Il sera crucial de sensibiliser les acteurs concernés (médecins prescripteurs, pharmaciens, hôpitaux et patients) pour qu'ils utilisent les médicaments les plus efficaces dans chaque traitement et qu'ils prêtent attention aux biosimilaires et aux génériques. Ce n'est que lorsque le marché sera suffisamment important que les fabricants mettront sur le marché belge des biosimilaires et des génériques à des prix raisonnables.

Bibliographie

- 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
- Bourgeois, J., Fairon, F., et San Miguel, L. (2019) *Polyvalent immunoglobulins – Part 1: A rapid review*. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 327.
- De Meester, C., Bourgeois, J., Devriese, S., en San Miguel, L. (2020) *Polyvalent immunoglobulins – Part 2: Use in Belgium*. Health Technology Assessment (HTA). Brussels : Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) KCE Reports 336.
- Lebbe, C. (2016) Pacte d'avenir pour le patient avec l'industrie pharmaceutique, *MC- Informations*, 264, 37-43.
- Loi de 25 mars de 1964 sur les médicaments.
- Pacte d'avenir pour le patient avec l'industrie pharmaceutique (2015) Disponible sur <https://www.luss.be/wp-content/uploads/2016/12/20150727-Pacte-davenir.pdf>
- Van haecht, K., Lebbe, C., Ntahonganyira, R.-M. (2021) Analyse de l'utilisation des médicaments biosimilaires chez les membres de la MC en 2019, *MC-Informations*, 283, 58-69.