

Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses

MORSE

Rapport 2020
(données 2019)

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
INTRODUCTION	5
RÉCAPITULATIF DES DÉPENSES TOTALES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES VENTILÉES EN OFFICINES PUBLIQUES ET HÔPITAUX	6
GÉNÉRALITÉS	6
DÉPENSES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES EN OFFICINE PUBLIQUE	8
DÉPENSES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES EN HÔPITAL	12
DÉPENSES POUR LES MÉDICAMENTS EN HÔPITAL : RÉPARTITION DES DÉPENSES PAR TYPE DE PATIENT	14
ANALYSE DÉTAILLÉE DE QUELQUES CLASSES DE MÉDICAMENTS (EN OFFICINE PUBLIQUE ET EN HÔPITAL).....	18
TOP 3 DES DÉPENSES DE L'INAMI EN OFFICINE PUBLIQUE.....	19
L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	19
B01A – ANTITHROMBOTIQUES	33
J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	37
TOP 3 DES DÉPENSES INAMI EN HÔPITAL	46
L01X – AUTRES CYTOSTATIQUES	46
L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	50
S01L - MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES TROUBLES VASCULAIRES OCULAIRES (Agents contre les désordres vasculaires oculaires).....	51
AUTRES GROUPES PRÉSENTANT DES ÉVOLUTIONS IMPORTANTES.....	54
A10 – MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES	54
INSULINES ET ANALOGUES (A10A)	56
ANTIDIABÉTIQUES (NON-INSULINES) (A10B)	60
R03 – MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES	64
SYMPATHICOMIMÉTIQUES INHALÉS (R03A)	67
AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES, PAR INHALATION (R03B).....	70
AUTRES MÉDICAMENTS SYSTÉMIQUES POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES (R03D).....	73
L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTÉS (HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS)...	76

AUTRES CLASSES MÉDICAMENTEUSES (OFFICINE PUBLIQUE) (sans analyse détaillée)	79
C09 – PRODUITS ACTIFS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE	80
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA), ASSOCIATIONS FIXES	82
ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (SARTANS), ASSOCIATIONS FIXES	85
A02B - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-CÉSOPHAGIEN	89
N06A – ANTIDÉPRESSEURS.....	93
N05A – ANTIPSYCHOTIQUES	97
N03A – ANTIÉPILEPTIQUES.....	101
B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES	105
M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE	108
L03A - IMMUNOSTIMULANTS	113
DOSSIERS	117
DOSSIER – IMMUNOTHÉRAPIE : INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE.....	118
Indications, date de remboursement, évaluation de la CRM, études.....	121
Evidence clinique.....	126
Évolution de la consommation (DDD)	131
Évolution des dépenses et dates de remboursement.....	132
DOSSIER – « CONVENTIONS ARTICLE 81/111 ».....	136
NOMBRE DE DEMANDES D'INITIATION D'UNE PROCÉDURE DE NÉGOCIATION ET LEURS RÉSULTATS	139
DÉLAI POUR OBTENIR LE REMBOURSEMENT (VIA UNE CONVENTION).....	140
CONVENTIONS ÉCHUES	141
CONVENTIONS EN FONCTION DU CODE ATC.....	142
CONVENTIONS EN FONCTION DE L'AVIS FORMULÉ PAR LA CRM.....	143
CONVENTIONS EN FONCTION DU TYPE DE DEMANDE DE REMBOURSEMENT INTRODUITE PAR LA FIRME PHARMACEUTIQUE	144
PAS DE CONVENTION	145
MÉCANISME DE COMPENSATION BUDGÉTAIRE	146
PAS DE « BUDGET CONVENTIONS » DISTINCT MAIS BIEN UN « MÉCANISME DE CONTRÔLE DU BUDGET »	148
DOSSIER – MÉDICAMENTS ORPHELINS.....	150
DOSSIER - LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS.....	154
Généralités	154

Nombre de dossiers.....	156
Propositions de la Commission et décisions du Ministre.....	159
ANNEXE 1.....	162
PROPOSITIONS DE LA CRM en fonction du TYPE DE DEMANDE	163
DECISIONS DU MINISTRE en fonction de la PROPOSITION DE LA CRM	165
ANNEXE 2.....	172
MESURES D'ÉCONOMIE 2017-2019	172
ANNEXE 3.....	181
IMMUNOTHÉRAPIE : APERÇU DES INDICATIONS ENREGISTRÉES ET REMBOURSABLES DES INHIBITEURS de PD(L)-1 (situation octobre 2020)	181
ANNEXE 4.....	187
APERÇU DES FIGURES.....	187
APERÇU DES TABLEAUX.....	193

INTRODUCTION

Le rapport MORSE vise au suivi financier des dépenses des médicaments remboursables en fonction des mesures stratégiques prises (parmi lesquelles de nouvelles admissions de médicaments au remboursement, des mesures d'économies, etc.) et à présenter cette évolution des dépenses pour les spécialités pharmaceutiques délivrées tant en officine publique que dans les hôpitaux.

Le présent rapport concerne les données portant jusqu'à décembre 2019 inclus.

Pour évaluer les dépenses, ce sont les données de l'INAMI qui sont prises en compte (Pharmanet pour les officines publiques, données comptabilisées pour les hôpitaux).

Pour les officines publiques, les données (Pharmanet) concernant les spécialités délivrées au cours de l'année 2019 sont complètes. Une extrapolation a été réalisée pour les hôpitaux (données DocPH 2019 disponibles pour 10 mois, ces données sont complètes à 85 %).

Il faut noter que les dépenses mentionnées dans ce rapport concernent les dépenses INAMI nettes telles que facturées à l'assurance maladie (budget des spécialités pharmaceutiques).

Pour les spécialités pharmaceutiques pour lesquelles une « convention article 81/111 » a été conclue entre la firme et l'INAMI, les montants reversés à l'assurance maladie (budget global de l'assurance maladie) ne sont pas pris en compte. Les détails des mécanismes de compensation prévus dans l'annexe de ces conventions sont en effet confidentiels.

Sous les termes « dépenses INAMI nettes », il convient de toujours considérer qu'il s'agit là des « dépenses INAMI brutes » moins l'intervention personnelle (« ticket modérateur ») du patient. Les « dépenses INAMI nettes » ne tiennent donc pas compte des recettes dans le cadre de conventions « article 81/111 ».

Pour commenter les mesures, on utilise l'historique des mesures (système du remboursement de référence, mesure « vieux médicaments », révisions par groupe, mesures de baisse de prix, transferts au Chapitre I-II/IV, etc.) tel qu'il est tenu par l'administration et la base de données administrative pour la gestion des dossiers (introduction de nouveaux médicaments, modification du remboursement, etc.)

Le monitoring financier n'est pas une science exacte : les réflexions sont également confrontées à la probabilité que des collaborateurs internes (évaluateur interne, gestionnaires de dossiers, cellule Pharmanet, etc.) leur attribuent.

Par ailleurs, dès que les données en question sont disponibles, les prévisions faites antérieurement sont régulièrement comparées aux dépenses réelles afin de déterminer l'ampleur des erreurs.

Il existe plusieurs rapports financiers concernant les dépenses liées aux médicaments : l'audit permanent, InfoSpots, cellule data management, etc. Dans chaque rapport MORSE, on s'efforce de traiter les informations pertinentes extraites d'autres sources : là où cela a été jugé nécessaire, ce rapport a été complété par les données extraites de l'audit permanent.

Les rapports MORSE ont surtout pour objectif d'inviter à la réflexion et à la discussion. Toutes les remarques sont les bienvenues !

RÉCAPITULATIF DES DÉPENSES TOTALES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES VENTILÉES EN OFFICINES PUBLIQUES ET HÔPITAUX

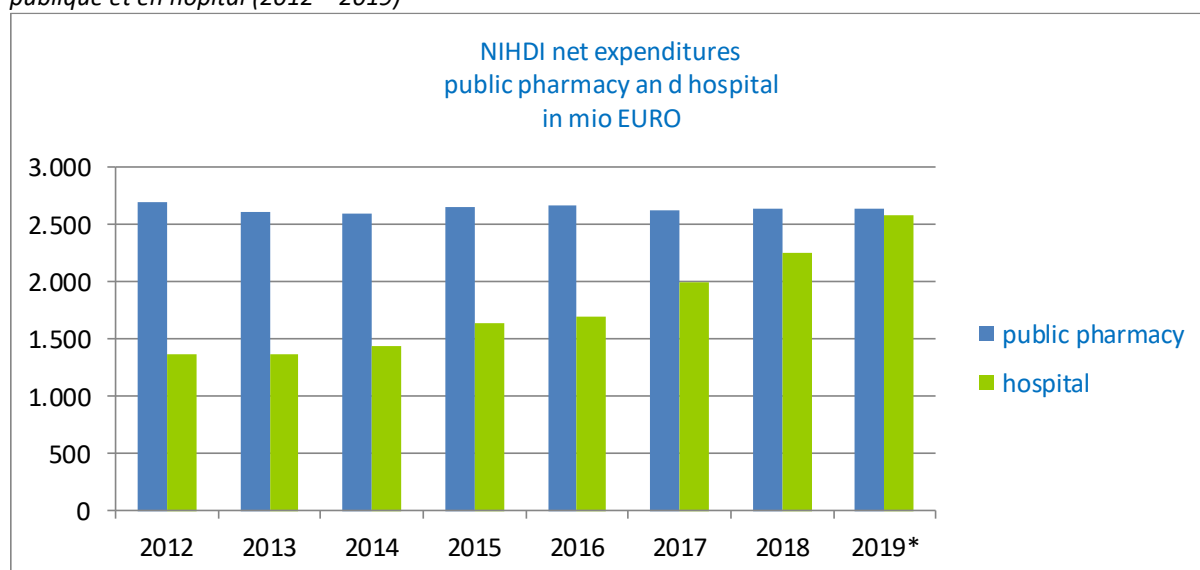
GÉNÉRALITÉS

Tableau 1 : dépenses INAMI nettes annuelles pour les médicaments 2012 – 2019¹

Dépenses INAMI nettes x 1.000.000 €								
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Officines publiques	2.692,9	2.619,3	2.604,8	2.651,8	2.665,0	2.626,3	2.647,6	2.647,3
Hôpitaux	1.367,0	1.371,4	1.444,8	1.642,0	1.702,4	1.991,4	2.255,1	2.579,7
Total	4.059,8	3.990,7	4.049,6	4.293,7	4.367,4	4.617,7	4.902,6	5.227,0
Croissance %								
		'12- '13	'13- '14	'14- '15	'15- '16	'16- '17	'17- '18	'18- '19
Officines publiques		-2,7	-0,6	1,8	0,5	-1,5	0,8	0,0
Hôpitaux		0,3	5,4	13,6	3,7	17,0	13,2	14,4*
Total		-1,7	1,5	6,0	1,7	5,7	6,2	6,6*

Source : Pharmanet (officines publiques) et docPH (hôpitaux), * 2019 sur base des données docPH extrapolées

Figure 1 : dépenses INAMI nettes annuelles pour les spécialités pharmaceutiques remboursables en officine publique et en hôpital (2012 – 2019)



Les dépenses globales pour les médicaments ont augmenté d'environ 6 % chaque année au cours des 3 dernières années (2017, 2018 et 2019). En 2019, les dépenses ont dépassé 5 milliards EUR (5,2 milliards).

¹ Les dépenses INAMI nettes en officines publiques sont basées sur les données Pharmanet. Les dépenses INAMI nettes en milieu hospitalier sont basées sur : les données docPH (données INAMI), pour lesquelles les dépenses totales = dépenses ambulatoires + dépenses globales forfait par admission + dépenses patients hospitalisés facturées à 100 % (hors forfait) + dépenses patients hospitalisés facturées à 25 % (dans le forfait).

Les dépenses en officine publique ont été relativement stables au cours de la période 2012-2019 : les dépenses sur cette période s'élèvent de 2,6 à 2,7 milliards EUR. Les dépenses en hôpital sur cette période sont, en revanche, clairement en hausse. Au cours des 3 dernières années, 2017, 2018 et 2019, il y a eu une augmentation de respectivement 17 %, 13,2 % et 14,4 %.

La stabilisation des dépenses en 2019 en officine publique (0 %) et la croissance des dépenses en hôpital (14,4 %) se traduisent par une croissance des dépenses globales pour les spécialités pharmaceutiques de 6,6 % en 2019.

La Figure 1 montre que la part des dépenses consacrées aux spécialités pharmaceutiques en hôpital augmente constamment dans les dépenses globales consacrées aux spécialités pharmaceutiques. En 2019, la part de ces dépenses en hôpital au sein des dépenses globales est légèrement inférieure à la moitié (49,4 %).

Il faut noter ici que les dépenses mentionnées dans ce rapport concernent les dépenses INAMI nettes (soit les dépenses INAMI brutes moins l'intervention personnelle des patients). Ces « dépenses INAMI nettes » ne tiennent donc pas compte des recettes dans le cadre de conventions « article 81/111 ».

La part des dépenses relatives aux spécialités temporairement inscrites dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, soit les spécialités pour lesquelles une convention « article 81/111 » a été conclue entre l'INAMI et la firme, augmente d'année en année en raison de l'augmentation du nombre de conventions, des volumes de plus en plus importants et des prix de plus en plus élevés pour les spécialités sous convention.

Afin d'obtenir une vue d'ensemble des compensations budgétaires (une analyse détaillée n'est pas possible en raison de la confidentialité des mécanismes de compensation), les données de l'audit permanent sont utilisées. Par souci d'exhaustivité sont également mentionnées les recettes dans le cadre des cotisations annuelles à charge de l'industrie pharmaceutique. L'évolution des recettes 81/111 et des cotisations est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : évolution des dépenses compte tenu des recettes au titre des conventions « article 81/111 » et des cotisations (en 000 euro)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Dépenses comptabilisées (1)	4.033.476	4.277.705	4.378.171	4.594.786	4.891.838	5.263.274
Recettes art. 81/111 (2)	41.346	54.516	123.556	273.351	359.310	605.043
(3) = (1) min (2)	3.992.130	4.223.189	4.254.615	4.321.435	4.532.528	4.658.231
Cotisations (4)	223.896	281.085	321.517	344.371	399.283	431.510
(5) = (3) min (4)	3.768.234	3.942.104	3.933.098	3.977.064	4.133.245	4.226.721

Source : docN ; audit permanent octobre 2020, tableau 3A.1.2.9

DÉPENSES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES EN OFFICINE PUBLIQUE

Tableau 3 : dépenses INAMI nettes annuelles pour les médicaments 2012 – 2019

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Dépenses INAMI nettes x 1.000.000 €	2.692,9	2.619,3	2.604,8	2.651,8	2.665,0	2.626,3	2.647,6	2.647,3
		2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019
croissance %		-2,7	-0,6	1,8	0,5	-1,5	0,8	0,0

Tableau 4 : top 80 % des dépenses INAMI nettes annuelles pour les médicaments en officine publique

	Dénomination	Croissance 2018 - 2017	Croissance 2019 - 2018	Dépenses INAMI 2019 (en mio EUR)
	Total	0,8%	0,0%	2.647,3
L04A	IMMUNOSUPPRESSEURS	14,6%	-4,9%	407,9
B01A	ANTITHROMBOTIQUES (T)	9,9%	9,0%	264,2
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	6,8%	-3,2%	144,4
A10B	HYPOGLYCEMIANTS A L'EXCEPTION DES INSULINES (T)	8,3%	11,9%	126,1
R03A	SYMPATHOMIMETIQUES, PAR INHALATION	4,4%	4,5%	119,9
A02B	PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX	5,6%	-1,6%	102,2
C10A	HYPOLIPIDIEMIANTS, MONOCOMPOSES (T)	-27,6%	-10,7%	93,4
A10A	INSULINES ET ANALOGUES	2,9%	5,7%	90,9
N06A	ANTIDEPRESSEURS	-3,0%	-0,3%	86,2
N05A	ANTIPSYCHOTIQUES (NEUROLEPTIQUES)	-2,7%	-8,1%	84,5
N03A	ANTIPILEPTIQUES	2,6%	4,2%	68,9
B02B	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES	-3,9%	-1,7%	59,8
N02A	OPIOIDES	-4,5%	-1,1%	58,4
R03D	AUTRES PREP. A USAGE SYSTEMIQUE POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	19,5%	17,9%	45,7
C07A	BETA-BLOQUANTS, MONOCOMPOSES (T)	-5,0%	-3,5%	45,4
M01A	ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX NON STEROIDIENS	-6,3%	-5,9%	41,2
C09B	IECA, ASSOCIATIONS	4,0%	7,6%	39,8
C09D	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS (T)	-7,9%	14,6%	38,8
M05B	PREPARATIONS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINERALISATION DE L'OS	-2,1%	0,0%	38,7
C09A	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA),SIMPLES	-3,4%	-1,4%	32,0
R03B	AUTRES PREP. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES, INHALATION ORALE	-1,8%	-7,4%	31,9
J01C	ANTIBIOTIQUES BETA-LACTAMES, PENICILLINES	-12,1%	-5,4%	29,3
L03A	IMMUNOSTIMULANTS	-10,8%	-14,6%	28,5
H01C	HORMONES HYPOTHALAMIQUES	4,7%	0,9%	27,4
J07B	VACCINS ANTIVIRAUX	3,1%	1,4%	26,5

(T) : cette classe ATC3 comprend 1 ou plusieurs spécialités temporairement inscrites au remboursement via une convention « article 81/111 ».

L'aperçu des dépenses et de la croissance constatée par classe ATC3 (Tableau 4) montre que, **parmi les 152 classes, 25 classes** sont responsables de **80 % des dépenses** en officine publique.

Les classes ATC3 comprenant 1 ou plusieurs spécialités temporairement inscrites au remboursement via une convention « article 81/111 » sont indiquées dans le Tableau 4 par la mention « (T) ». Le coût réel pour l'INAMI de ces classes ATC3 peut être inférieur aux dépenses nettes mentionnées en raison des compensations financières prévues dans les conventions « article 81/111 ».

Dans la suite de ce rapport, les classes médicamenteuses représentant le top 3 en termes de dépenses, ainsi qu'un certain nombre de classes présentant une évolution intéressante dans les dépenses sont abordées en détail. Globalement, les dépenses liées au remboursement des médicaments en officine publique se sont stabilisées au cours des dernières années. Cependant, de façon sous-jacente (par classe de médicaments), des évolutions importantes et très divergentes sont observées (soit une croissance forte, soit une diminution forte, soit une tendance inversée).

La Figure 2 illustre le lien entre les dépenses totales et le nombre de patients traités. En 2019, les dépenses sont restées au même niveau que l'année précédente (moins 0,01 %). Le nombre de patients traités est également resté pratiquement identique (moins 0,36 %). Le Tableau 5 illustre l'évolution du nombre de patients traités par classe ACT3.

Figure 2 : évolution des dépenses INAMI nettes en officine publique par rapport au nombre de patients (uniques) traités

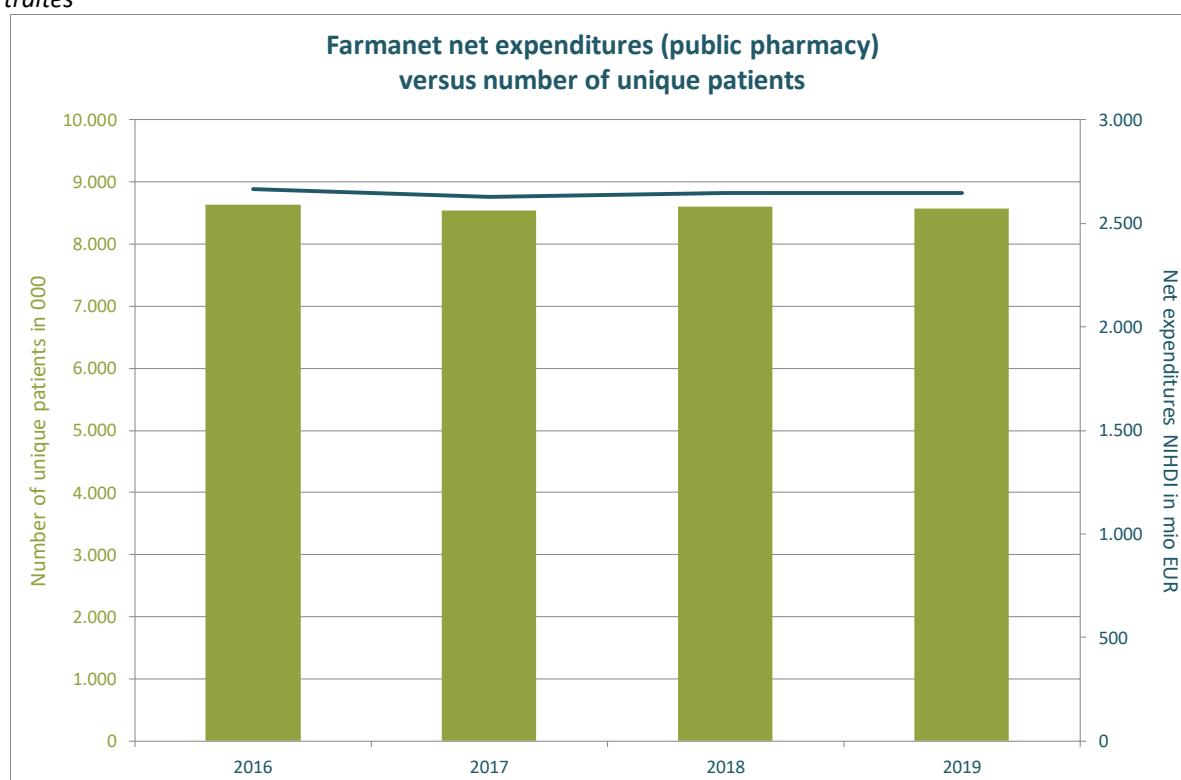


Tableau 5 : évolution du nombre de patients (uniques) traités en officine publique (en 000) par classe ATC3

	Dénomination	Croissance 2018 - 2017	Croissance 2019 - 2018	Patients 2019 (x 1000)
	Total	0,6%	-0,4%	8.564,9
L04A	IMMUNOSUPPRESSEURS	4,4%	4,6%	122,4
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	1,4%	0,5%	1.550,5
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	11,3%	7,1%	38,7
A10B	HYPOGLYCEMIANTS A L'EXCEPTION DES INSULINES	2,4%	4,2%	641,2
R03A	SYMPATHOMIMETIQUES, PAR INHALATION	4,4%	-1,2%	1.225,1
A02B	PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX	3,0%	2,6%	2.257,6
C10A	HYPOLIPIDEMIANTS, MONOCOMPOSES	0,2%	1,0%	1.563,0
A10A	INSULINES ET ANALOGUES	1,3%	1,8%	160,7
N06A	ANTIDEPRESSEURS	0,1%	1,9%	1.224,5
N05A	ANTIPSYCHOTIQUES (NEUROLEPTIQUES)	-0,5%	0,4%	370,0
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	4,5%	4,2%	335,9
B02B	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES	2,3%	3,7%	0,4
N02A	OPIOIDES	1,1%	1,0%	1.126,2
R03D	AUTRES PREP. A USAGE SYSTEMIQUE POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	-2,1%	-1,4%	171,9
C07A	BETA-BLOQUANTS, MONOCOMPOSES	-0,6%	0,8%	1.303,2
M01A	ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX NON STEROIDIENS	-1,0%	-1,5%	3.011,8
C09B	IECA, ASSOCIATIONS	5,7%	7,7%	447,0
C09D	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS	3,4%	6,2%	308,7
M05B	PREPARATIONS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINERALISATION DE L'OS	-3,0%	-1,5%	143,0
C09A	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA),SIMPLES	-1,4%	1,5%	570,8
R03B	AUTRES PREP. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES, INHALATION ORALE	3,3%	-3,5%	620,1
J01C	ANTIBIOTIQUES BETA-LACTAMES, PENICILLINES	1,4%	-2,4%	2.688,2
L03A	IMMUNOSTIMULANTS	-9,0%	-12,2%	4,2
H01C	HORMONES HYPOTHALAMIQUES	1,6%	2,5%	3,7
J07B	VACCINS ANTIVIRAUX	2,7%	0,9%	1.827,9

Par rapport à l'évolution des dépenses (voir le Tableau 3), on constate d'autres pourcentages et d'autres rapports entre les pourcentages. Cela suggère des changements significatifs dans les dépenses INAMI par patient, ce qui est illustré au Tableau 6.

Tableau 6 : évolution des dépenses INAMI moyennes par patient en officine publique par classe ATC3

	Dénomination	Croissance 2018 - 2017	Croissance 2019 - 2018	Dépenses INAMI par patient 2019
	Total	0,2%	0,3%	309,1
L04A	IMMUNOSUPPRESSEURS	9,8%	-9,1%	3.331,8
B01A	ANTITHROMBOTIQUES	8,4%	8,4%	170,4
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE	-4,0%	-9,6%	3.733,8
A10B	HYPOGLYCEMIANTS A L'EXCEPTION DES INSULINES	5,8%	7,4%	196,6
R03A	SYMPATHOMIMETIQUES, PAR INHALATION	-0,1%	5,8%	97,9
A02B	PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX	2,5%	-4,1%	45,3
C10A	HYPOLIPIDEMIANTS, MONOCOMPOSES	-27,8%	-11,6%	59,7
A10A	INSULINES ET ANALOGUES	1,6%	3,8%	565,8

N06A	ANTIDEPRESSEURS	-3,1%	-2,1%	70,4
N05A	ANTIPSYCHOTIQUES (NEUROLEPTIQUES)	-2,2%	-8,5%	228,4
N03A	ANTIEPILEPTIQUES	-1,8%	0,0%	205,2
B02B	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES	-6,1%	-5,2%	165.198,3
N02A	OPIOIDES	-5,6%	-2,1%	51,9
R03D	AUTRES PREP. A USAGE SYSTEMIQUE POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	22,0%	19,6%	265,9
C07A	BETA-BLOQUANTS, MONOCOMPOSES	-4,5%	-4,3%	34,9
M01A	ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX NON STEROIDIENS	-5,3%	-4,6%	13,7
C09B	IECA, ASSOCIATIONS	-1,6%	-0,1%	89,1
C09D	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS	-10,9%	8,0%	125,7
M05B	PREPARATIONS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINERALISATION DE L'OS	1,0%	1,6%	271,0
C09A	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA),SIMPLES	-2,1%	-2,8%	56,0
R03B	AUTRES PREP. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES, INHALATION ORALE	-4,9%	-4,1%	51,5
J01C	ANTIBIOTIQUES BETA-LACTAMES, PENICILLINES	-13,3%	-3,0%	10,9
L03A	IMMUNOSTIMULANTS	-2,0%	-2,7%	6.830,3
H01C	HORMONES HYPOTHALAMIQUES	3,0%	-1,5%	7.457,4
J07B	VACCINS ANTIVIRAUX	0,4%	0,5%	14,5

DÉPENSES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES EN HÔPITAL

Tableau 7 : dépenses INAMI nettes annuelles pour les médicaments 2012 – 2019 (docPH)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Dépenses INAMI nettes x 1.000.000 €	1.367,0	1.371,4	1.444,8	1.642,0	1.702,4	1.991,4	2.255,1	2.579,7
		2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	2018-2019
croissance %		0,3	5,4	13,6	3,7	17,0	13,2	14,4*

(*) extrapolation

Tableau 8 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles pour les médicaments – top 80 % (hôpitaux)

Classement			Forfait	ATC 3		croissance (%)	croissance (%)	total en mio EUR ²
2017	2018	2019*				2018-2017	2019*-2018	2019*
1	1	1	No	L01X	OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS (T)	39,9%	21,4%	1.024,0
2	2	2	No	L04A	IMMUNOSUPPRESSANTS (T)	6,6%	14,5%	366,1
4	3	3	No	S01L	OCULAR VASCULAR DISORDER AGENTS (T)	13,4%	14,9%	111,5
3	6	4	No	J05A	DIRECT ACTING ANTIVIRALS (T)	-43,1%	44,4%	92,3
5	4	5	No	J06B	IMMUNOGLOBULINS	5,2%	4,2%	88,9
7	5	6	No	L02B	HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS (T)	20,3%	27,4%	86,7
6	7	7	Yes	B05B	I.V. SOLUTIONS	0,4%	-1,4%	58,6
8	8	8	No	B02B	VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS (T)	-3,3%	-4,6%	51,5
10	10	9	No	L01B	ANTIMETABOLITES (T)	2,8%	10,6%	51,1
9	9	10	Mix	A16A	OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	5,3%	-4,8%	48,2
11	11	11	No	L03A	IMMUNOSTIMULANTS	5,3%	13,1%	47,3
58	20	12	No	M09A	OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL SYSTEM (T)	1460,1%	136,1%	45,7

(T) : cette classe ATC3 comprend 1 ou plusieurs spécialités temporairement inscrites au remboursement via une convention « article 81/111 ».

(*) extrapolation

L'aperçu des dépenses (virtuelles) et de la croissance constatée par classe ATC3 montre que, **parmi les 164 classes, 12 classes** sont responsables de **80 % des dépenses** pour les spécialités pharmaceutiques en milieu hospitalier.

Les classes ATC3 comprenant 1 ou plusieurs spécialités temporairement inscrites au remboursement via une convention « article 81/111 » sont indiquées dans le Tableau 8 par la mention « (T) ». Le coût réel pour l'INAMI de ces classes ATC3 peut être inférieur aux dépenses nettes mentionnées en raison des compensations financières prévues dans les conventions « article 81/111 ».

² Les dépenses nettes de l'INAMI par classe ATC3 sont basées sur : les données docPH (données INAMI), pour lesquelles le total des dépenses = dépenses ambulatoires (A) + dépenses facturées à 100 % (hors forfait) (B) + dépenses facturées à 25 % (dans le forfait) (C) + une somme théorique calculée sur base de C (D). En raison de l'ajout du montant D, il ne s'agit pas de dépenses absolues, mais de dépenses virtuelles qui permettent de faire un classement.

Le Tableau 8 montre que les deux classes qui arrivent en tête du classement de cet aperçu en 2019, les classes L01X et L04A, étaient également les mieux classées en 2017 et 2018. Les dépenses pour les deux classes continuent d'augmenter d'année en année.

Par exemple, en 2019, les dépenses INAMI pour la classe L01X ont augmenté pour atteindre plus d'1 milliard EUR, soit près de 40 % des dépenses hospitalières. Les dépenses de la classe L04A sont passées à 366 millions EUR en 2019.

En hôpital, plus de la moitié des dépenses (54 %) sont consacrées à des spécialités de 2 classes : L01X (autres cytostatiques) et L04A (immunosuppresseurs). Toutes les molécules appartenant à ces classes sont exclues du forfait hospitalier.

Alors que la classe L04A occupe la deuxième place dans le top 80 % des dépenses de médicaments en hôpital, elle occupe la première place dans le top 80 % dans les officines publiques (407,9 millions EUR en 2019). En officine publique, on constate une diminution des dépenses pour les immunosuppresseurs de près de 5 % en 2019 pour la première fois depuis des années. C'est dû à l'arrivée sur le marché de médicaments biosimilaires et à la baisse des prix qui en découle dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques ».

En 2019, les dépenses de la classe L04A s'élevaient à 407,9 millions EUR en officine publique et à 366,1 millions EUR en hôpital, ce qui correspond à une dépense totale de 774,0 millions EUR, soit 14,8 % du budget global des médicaments. En comparaison, en 2016, les dépenses totales pour la classe L04A s'élevaient à 598,01 millions EUR, soit 13,7% du budget global des médicaments 2016.

L'évolution des dépenses pour les classes médicamenteuses qui composent le top 3 en termes de dépenses : L01X, L04A et S01L, ainsi que celle d'un certain nombre d'autres classes de médicaments dont les dépenses ont considérablement évolué (R03D, J05A et L02B) sont abordées plus en détail dans ce rapport.

DÉPENSES POUR LES MÉDICAMENTS EN HÔPITAL : RÉPARTITION DES DÉPENSES PAR TYPE DE PATIENT

BASE

Nous travaillons à partir des données docPH : données de facturation consolidées (dépenses INAMI nettes) avec différenciation par conditionnement de spécialité et par type de patient (hospitalisé - ambulatoire). Dans le cas des données docPH, les données de facturation renvoient à la période durant laquelle les médicaments ont été **délivrés**. Les données docPH sont toujours disponibles plus tard étant donné que les données sont sélectionnées pour une année de délivrance parmi les données comptabilisées pour une période de 18 mois (l'année en question et le semestre suivant l'année en question). Pour les chiffres DocPH 2019, les données comptabilisées pour le premier semestre 2020 ne sont pas encore disponibles. Les données mentionnées sont une extrapolation des données comptabilisées en 2019 (complètes à 85 %).

GÉNÉRALITÉS : LE FORFAIT MÉDICAMENTS

Depuis le 1er juillet 2006, le **forfait médicaments** a été instauré pour les patients hospitalisés dans les hôpitaux aigus. En principe, tous les médicaments délivrés à ces patients tombent sous l'application d'un système de remboursement forfaitaire.

Une liste d'exceptions est cependant prévue (basée sur le code ATC5).

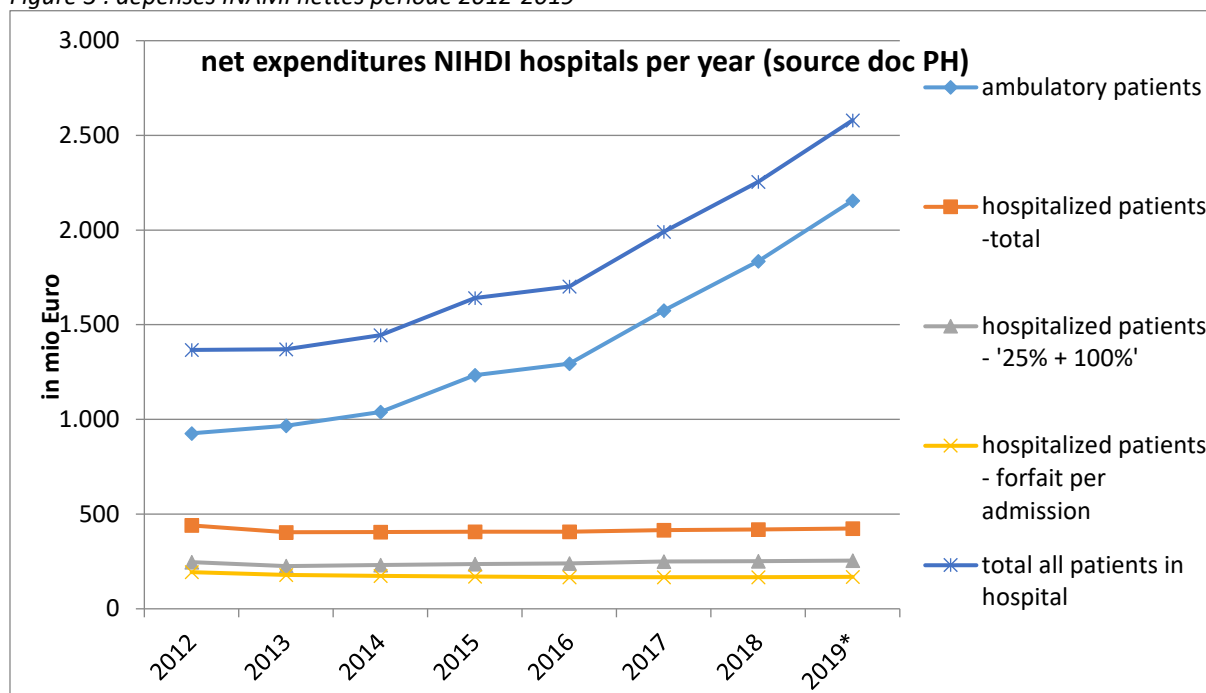
Des médicaments en sont exclus de plein droit (comme les médicaments orphelins, les cytostatiques, etc. Cf. art. 127, § 3 de l'AR du 1 février 2018) ou sur proposition du « groupe de travail permanent de forfaitarisation des spécialités » (si le principe actif revêt un intérêt important dans la pratique médicale d'une part et d'autre part, si le coût peut freiner considérablement son administration en cas de forfaitarisation).

La réglementation prévoit de facturer encore 25 % de la base de remboursement par spécialité pour les spécialités pour lesquelles le forfait s'applique. La partie restante est couverte par un forfait par admission.

La forfaitarisation partielle (25 % de la base de remboursement est encore facturée selon la méthode classique, à savoir la facturation par unité consommée) permet de continuer à suivre la consommation réelle des médicaments sans qu'elle disparaisse intégralement dans un forfait médicaments basé sur les APRDRG (« All Patients Refined Diagnosis Related Groups »).

RÉPARTITION DES DÉPENSES PAR TYPE DE PATIENT : ANALYSE

Figure 3 : dépenses INAMI nettes période 2012-2019*



Source : docPH, * 2019 sur base de données extrapolées

La figure ci-dessus représente les chiffres annuels par type de patient (Figure 3).

En 2006, les dépenses hospitalières globales consacrées aux médicaments s'élevaient à un peu moins d'1 milliard EUR. En 2019, elles ont augmenté d'un facteur supérieur à 2,5, pour atteindre 2,58 milliards EUR. Depuis 2014, les dépenses pour les personnes hospitalisées sont stables (424 millions en 2019). La forte croissance des dépenses pour les patients ambulatoires observée en 2015 (croissance de 18,8 % par rapport à 2014) se répète en 2017, 2018 et 2019, avec une croissance respective de 21,6 %, 16,6 % et 17,4 % par rapport à l'année précédente.

Le tableau ci-dessous (Tableau 9) montre que la part des dépenses consacrées aux patients ambulatoires dans les dépenses totales consacrées aux spécialités pharmaceutiques en milieu hospitalier continue d'augmenter chaque année.

En 2019, cette part est passée à 83,6 %. En 2019, les dépenses pour les patients hospitalisés représentent à peine près d'un cinquième (16,4 %) des dépenses totales des médicaments en milieu hospitalier.

Tableau 9 : part des dépenses consacrées aux patients ambulatoires par rapport aux dépenses totales consacrées aux spécialités pharmaceutiques en milieu hospitalier pour la période 2012-2019 (en %)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Part des dépenses patients ambulatoires/ dépenses totales en hôpital	67,8%	70,5%	71,9%	75,2%	76,1%	79,1%	81,4%	83,6%

Source : docPH, * 2019 sur base de données extrapolées

Le budget national pour la forfaitarisation (facturation via un montant par admission) est déterminé chaque année par le Conseil général. Il s'agit en l'occurrence d'enveloppes ouvertes. L'hôpital individuel reçoit un montant forfaitaire par admission en fonction du « casemix » rapporté (sur la base du RHM).

Le Tableau 10 reprend les montants du budget national pour le forfait médicaments. Le forfait hospitalier est en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2006. Le montant fixé pour le budget national pour la première année au cours de laquelle le forfait médicaments était applicable (période 1/7/2006 – 30/6/2017) s'élevait à 258,86 millions EUR. Ce montant a été progressivement réduit au fil des années et s'élève à 154,01 millions EUR pour la 14^e année de forfaitarisation (période 1/7/2019 – 30/6/2020).

À compter du 1/1/2014, le prix par admission a été réduit à 82 % du montant pour une réadmission du même patient dans le même hôpital dans un délai de 10 jours après une admission précédente. Des économies à hauteur de 1,9 million EUR étaient prévues chaque année pour cette mesure d'économie.

Tableau 10 : montants fixés pour le budget national lié au forfait par admission pour la période allant de juillet 2012 à juin 2020

Période	Budget national fixé (en millions EUR)
1/7/2012 - 30/6/2013	180,873
1/7/2013 - 30/6/2014	172,865
1/7/2014 - 30/6/2015	174,964
1/7/2015 - 30/6/2016	168,161
1/7/2016 – 30/6/2017	167,159
1/7/2017 – 30/6/2018	169,612
1/7/2018 – 30/6/2019	168,100
1/7/2019 – 30/6/2020	154,010

Source : audit permanent, octobre 2020

On recense 1,7 à 1,8 million d'hospitalisations chaque année. En 2019, le montant moyen par admission s'élevait à 89,97 EUR. L'évolution du montant moyen par admission entre 2014 et 2019 est représentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11 : évolution du montant moyen par admission (2014 – 2019)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Dépenses liées au forfait par admission	171.992.000	173.386.000	167.277.000	168.141.000	166.587.000	160.298.000
Nombre d'admissions	1.739.624	1.763.104	1.789.423	1.798.581	1.775.695	1.781.763
Montant par admission	98,87	98,34	93,48	93,49	93,82	89,97

Source : audit permanent, octobre 2020, tableau 3A 1.5.2. (données comptabilisées, docN)

Sur une base annuelle, on obtient les montants suivants pour les différents types de dépenses (Tableau 12).

Tableau 12 : dépenses INAMI nettes entre 2012 et 2019 (en millions EUR) - répartition des dépenses en milieu hospitalier*

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Patients ambulatoires ¹	926,6	966,9	1.039,1	1.234,3	1.295,4	1.575,1	1.835,9	2.155,5
Total patients hospitalisés	440,3	404,5	405,8	407,7	407,1	416,3	419,1	424,2
-patients hospitalisés – 25 % + 100 % ²⁺³	246,8	225,6	231,8	236,9	240,0	249,3	251,4	254,6
-forfait par admission ⁴	193,5	178,9	174,0	170,7	167,1	167,0	167,7	169,6
Total en hôpital	1.367,0	1.371,4	1.444,8	1.642,0	1.702,4	1.991,4	2.255,1	2.579,7

Source : docPH, * 2019 sur base de données extrapolées

¹ Patients ambulatoires	Délivrance à des patients ambulatoires à l'hôpital, toujours hors forfait (base de remboursement à 100 %, intervention selon la catégorie de remboursement)
² Patients hospitalisés - 100 % (HORS forfait)	Délivrance à des patients hospitalisés, pour lesquels le remboursement ne tombe pas sous l'application du forfait car - il s'agit d'un médicament qui ne n'est pas couvert par le forfait (repris dans la liste des exceptions) - il s'agit d'un médicament qui a été délivré à un patient : - hospitalisé avant le 1^{er} juillet 2006 (entrée en vigueur du forfait médicaments) - admis dans un hôpital non aigu (base de remboursement à 100 %, intervention selon la catégorie de remboursement)
³ Patients hospitalisés – forfait 25 %	Délivrance à des patients hospitalisés dans un hôpital aigu (patients admis après le 1 ^{er} juillet 2006) d'un médicament couvert par le forfait (intervention = 25 % de la base de remboursement ; suppression de l'intervention selon la catégorie de remboursement)
⁴ Forfait par admission	Montant forfaitaire que l'hôpital reçoit par admission. Ce montant est revu chaque année et dépend du « casemix » rapporté par l'hôpital (RHM).

ANALYSE DÉTAILLÉE DE QUELQUES CLASSES DE MÉDICAMENTS (EN OFFICINE PUBLIQUE ET EN HÔPITAL)

TOP 3 DES DÉPENSES DE L'INAMI EN OFFICINE PUBLIQUE

L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS

GÉNÉRALITÉS

Dans l'ensemble, on remarque une tendance se maintenant à la hausse en 2019 par rapport à 2018 en ce qui concerne les dépenses INAMI liées à la classe ATC L04A en hôpital (+46.302.548 €/+ 14,5 %), mais une baisse à partir de 2019 en officine publique (-21.130.075 €/ - 4,9 %).

Tableau 13 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs (2017 – 2019)

	Officine publique (EUR)	Hôpital (EUR)
2017	374.263.905	300.124.458
2018	428 982 388	319 819 871
2019	407 852 313	366 122 419

Contrairement à ce qu'on observe pour les dépenses INAMI, il y a une tendance se maintenant à la hausse des chiffres annuels de DDD pour la classe L04A en 2019 par rapport à 2018, tant en hôpital (+829.539/+ 8,9 %) qu'en officine publique (+2.139.070/+ 6,8 %).

Tableau 14 : évolution des chiffres annuels de DDD pour la classe ATC L04A des immunosuppresseurs (2017 – 2019)

	Officine publique	Hôpital
2017	29.237.677	8.727.777
2018	31.503.034	9.275.216
2019	33.642.104	10.104.809

L'augmentation des dépenses INAMI en hôpital peut s'expliquer essentiellement par le remboursement d'indications supplémentaires pour des médicaments déjà remboursables (par ex. légalidomide-Revlimid®, canakinumab-Ilaris®) et par le remboursement de nouveaux médicaments (par ex. ocrelizumab-Ocrevus®, cladribine-Mavenclad®), le coût du traitement par patient augmentant également sans cesse par rapport aux options thérapeutiques précédentes.

Le coût le plus élevé a été enregistré en hôpital en 2019 par les sous-classes L04AA (védolizumab-Entyvio®, éculizumab-Soliris®, natalizumab-Tysabri®, fingolimof-Gilenya®, cladribine-Mavenclad®, ocrelizumab-Ocrevus®, etc.) et L04AX (légalidomide-révlamide®, pomalidomide-Imnovid®, pirféridone-Esbriet®, ...).

La baisse des dépenses INAMI en 2019 en officine publique est principalement due à la baisse de prix subie par les spécialités à base d'adalimumab et d'éta nercept en raison de l'introduction de spécialités biosimilaires et de la baisse de prix qui y est associée dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques ».

Le coût le plus élevé a été enregistré en officine publique en 2019 par les sous-classes L04AB (adalimumab-Humira® et les spécialités biosimilaires et éta nercept-Enbrel® et les spécialités biosimilaires, ...) et L04AC (ustekinumab-Stelara®, secukinumab-Cosentyx®, ixekizumab-Taltz®, brodalumab-Kyntheum®, ...).

Le contexte des observations en officine publique et en hôpital est expliqué plus en détail ci-dessous.

A) Officine publique

1) Globalement

En 2017, les dépenses INAMI nettes pour la classe L04A en officine publique s'élevaient à quelque 374,3 millions EUR, pour passer à quelque 429,0 millions en 2018. À partir de 2019, les dépenses INAMI nettes pour la classe L04A en officine publique ont diminué jusqu'à 407,9 millions en 2019 (Figure 4).

La diminution des dépenses INAMI nettes pour la classe L04A en 2019 n'est pas perceptible dans le nombre de DDD : le nombre de DDD est passé de 31,5 millions en 2018 à 33,6 millions en 2019 (Figure 4).

Figure 4 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officines publiques 2010 - 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs

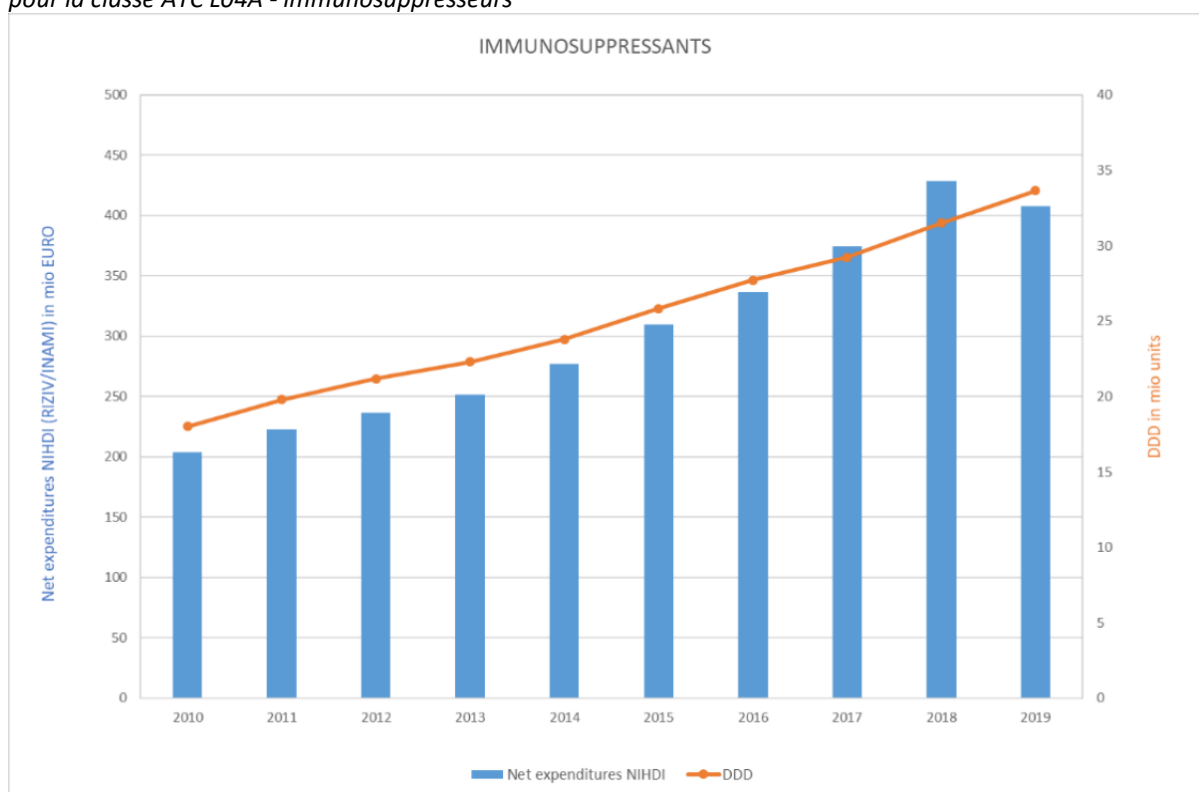


Figure 5 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officines publiques 2015 - 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs

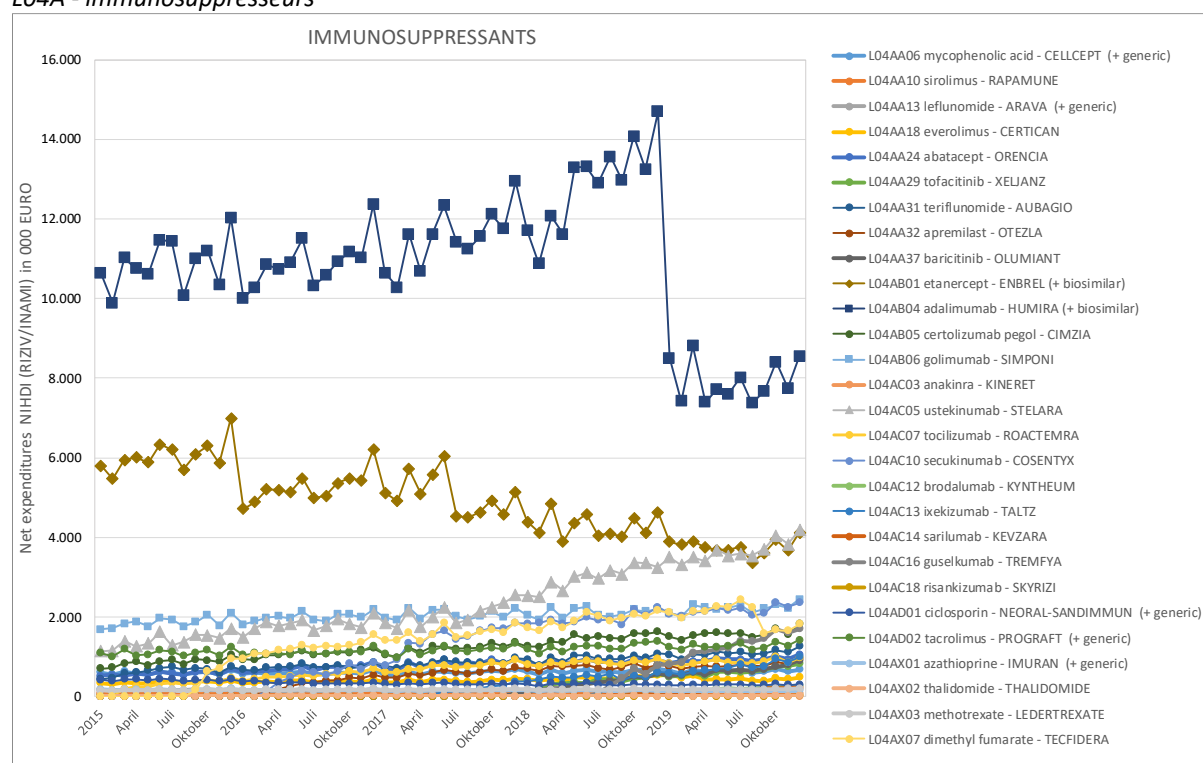


Figure 6 : évolution du nombre de DDD mensuel (officines publiques 2015 - 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs

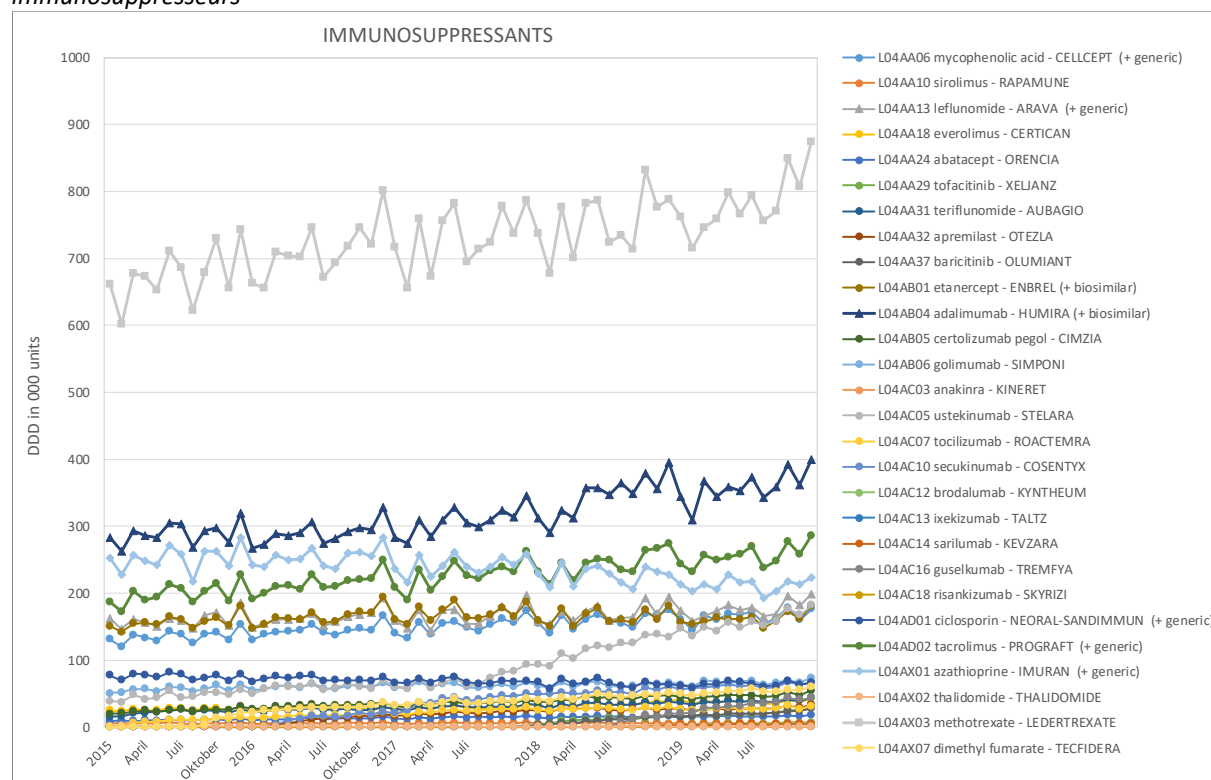


Figure 7 : évolution du nombre de patients annuel (officines publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC L04A immunosuppresseurs

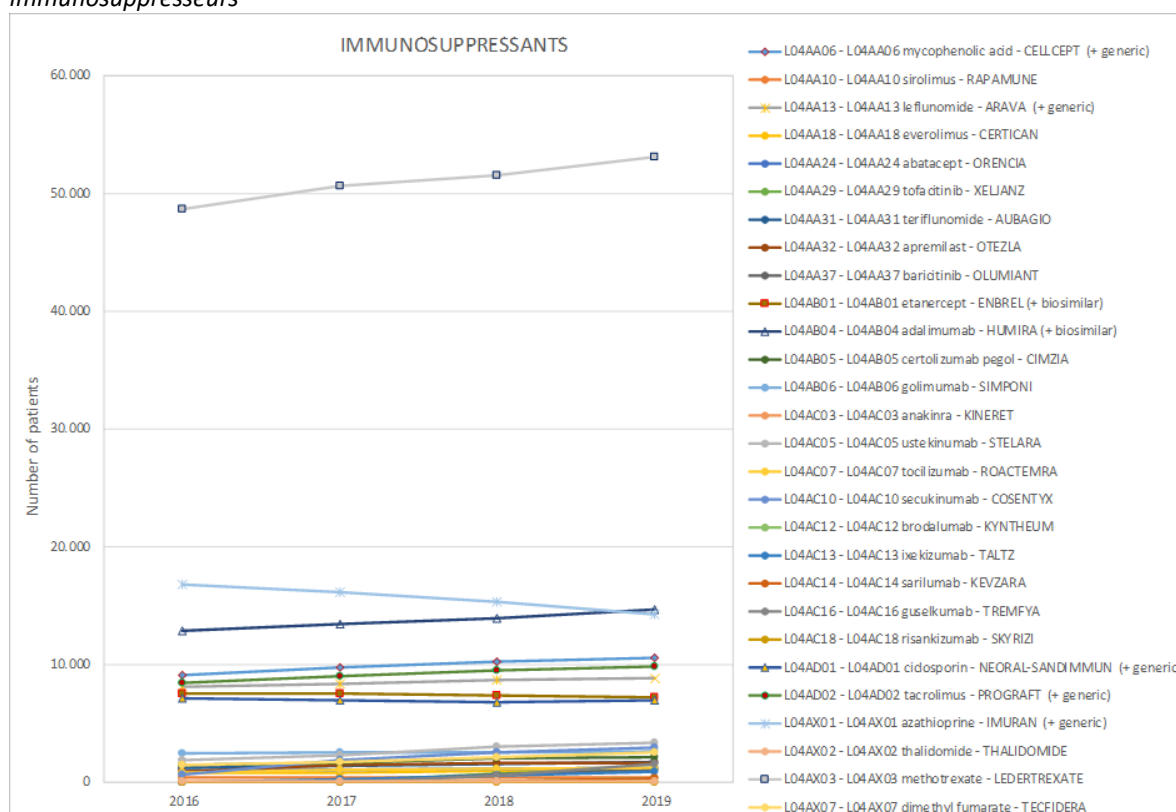
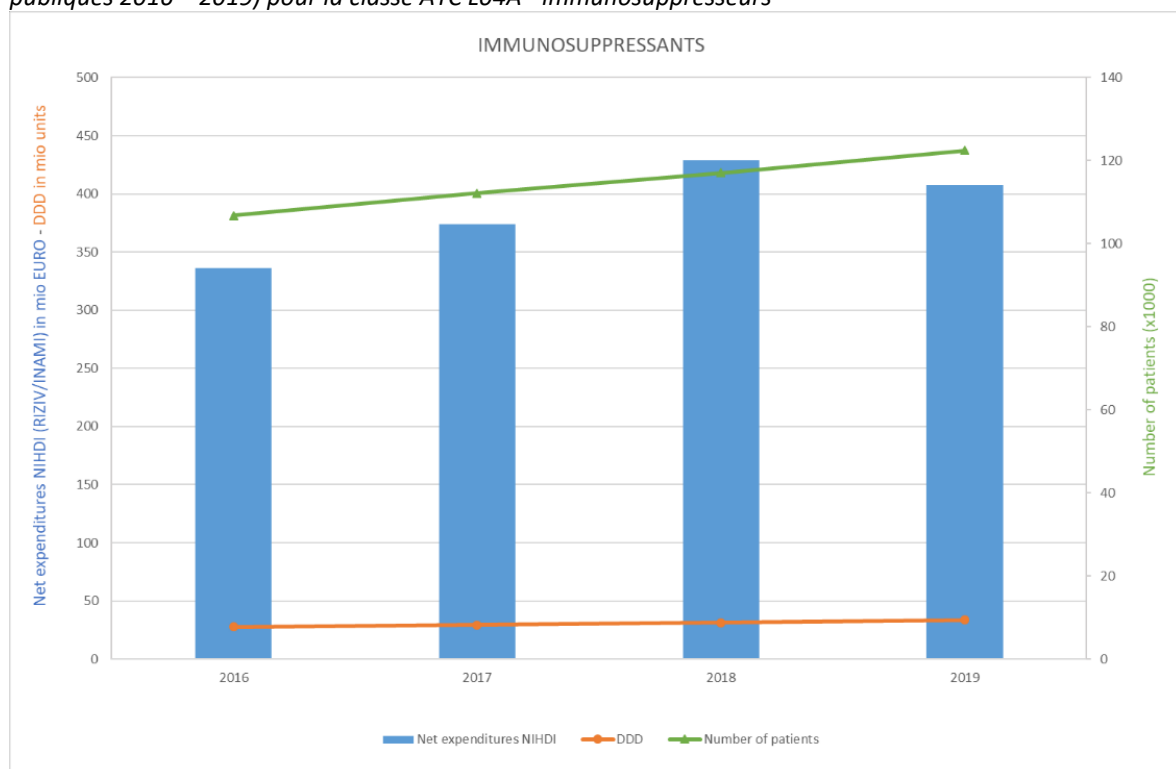


Figure 8 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officines publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs



Il ressort clairement de la Figure 5 que l'adalimumab (Humira® et biosimilaires - ATC L04AB04) représente la majeure partie des dépenses INAMI dans la classe ATC L04A en officine publique, les dépenses INAMI nettes liées à l'adalimumab diminuant à compter du 1/1/2019 en raison de l'introduction au remboursement de spécialités biosimilaires et de la baisse de prix associée dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques », mais concernant toujours la majeure partie des dépenses dans cette classe.

La deuxième principale spécialité est l'étanercept (Enbrel® et biosimilaires - ATC L04AB01), avec une diminution des dépenses INAMI en raison de l'introduction au remboursement d'une spécialité biosimilaire et de la baisse de prix associée dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques », les dépenses INAMI liées à ce principe actif semblant toutefois se stabiliser en 2019.

La troisième principale spécialité est Stelara® (ustekinumab – ATC L04AC05), avec une augmentation des dépenses notable à compter de juillet 2018 lorsque Stelara® est devenu remboursable pour le traitement du psoriasis chez l'adulte, pour le traitement du psoriasis chez l'adolescent et pour le traitement de l'arthrite psoriasique chez l'adulte.

Exprimé en nombre de patients (Figure 7), on note une très forte domination de Ledertrexate® (méthotrexate, ATC L04AX03), mais compte tenu du très faible coût de cette molécule, cela n'a qu'un effet limité sur le budget INAMI.

Globalement, le nombre de patients bénéficiant d'un remboursement en officine publique pour des médicaments de classe L04A continue d'augmenter (Figure 8).

2) Analyse par sous-classe

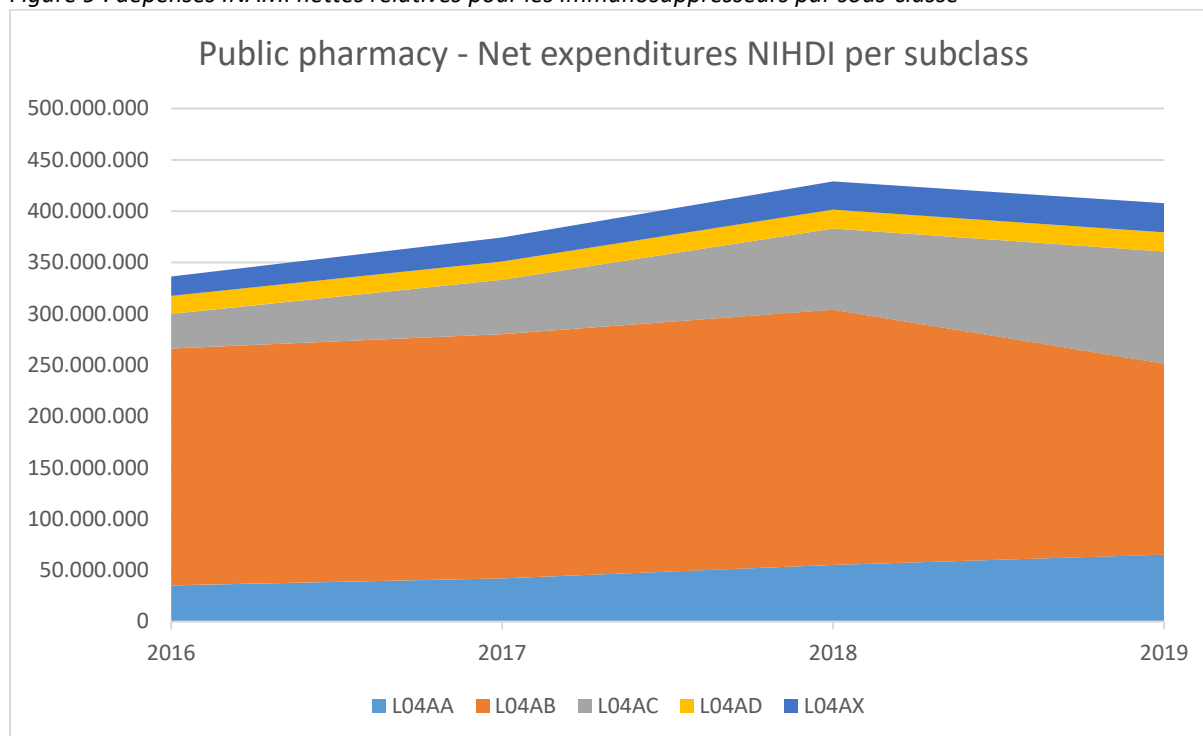
La classe L04A peut être subdivisée en plusieurs sous-classes :

- L04AA (immunosuppresseurs sélectifs)
- L04AB (inhibiteurs du TNF- α)
- L04AC (inhibiteurs de l'interleukine)
- L04AD (inhibiteurs de la calcineurine)
- L04AX (autres immunosuppresseurs)

Ces médicaments sont principalement utilisés pour le traitement entre autres d'affections rhumatismales, du psoriasis, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de la sclérose en plaques, de certains cancers et en cas de transplantation.

Dans l'ensemble, on note une diminution des dépenses INAMI dans la sous-classe L04AB après 2018, tandis que l'on note une augmentation dans les sous-classes L04AA, L04AC et L04AX.

Figure 9 : dépenses INAMI nettes relatives pour les immunosuppresseurs par sous-classe



Sous-classe L04AA (immunosuppresseurs sélectifs)

En officine publique, on note une augmentation des dépenses INAMI nettes afférentes à la sous-classe L04AA de 2016 à ce jour (dépenses INAMI nettes en 2016 = 35,4 millions EUR ; dépenses INAMI nettes en 2017 = 42,0 millions EUR ; dépenses INAMI nettes en 2018 = 55,3 millions EUR ; dépenses INAMI nettes en 2019 = 65,3 millions EUR).

Cette augmentation s'explique par le remboursement de :

- une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs des janus kinases (JAK) avec les spécialités Olumiant® (baricitinib, ATC L04AA37) et Xeljanz® (tofacitinib, ATC L04AA29), à partir de novembre 2017 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
- la spécialité Aubagio® (teriflunomide, ATC L04AA31) pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR), pour laquelle bien plus de patients que prévu ont été traités ;

En 2016, quelque 20.700 patients ont bénéficié d'un remboursement pour cette sous-classe de médicaments, et jusqu'à environ 22.400 en 2017, environ 24.700 en 2018 et environ 26.300 patients en 2019.

Sous-classe L04AB (inhibiteurs du TNF- α)

Cette sous-classe représente la principale dépense INAMI nette en officine publique. En 2016, les dépenses INAMI nettes s'élevaient à quelque 230,7 millions EUR et atteignaient 238,2 millions en 2017 et jusqu'à 248,6 millions EUR en 2018. Par la suite, les dépenses INAMI nettes de cette sous-classe ont diminué jusqu'à atteindre 186,0 millions EUR en 2019.

L'examen de la question de cette sous-classe suit au point 3 ci-dessous.

Sous-classe L04AC (inhibiteurs de l'interleukine)

Les dépenses INAMI nettes pour cette sous-classe indiquent une forte tendance à la hausse ces dernières années: dépenses nettes INAMI nettes en 2016 = 33,9 millions EUR ; dépenses nettes INAMI nettes en 2017 = 53,0 millions EUR ; dépenses nettes INAMI nettes en 2018 = 79,1 millions EUR ; dépenses nettes INAMI nettes en 2019 = 109,3 millions EUR.

Cette augmentation s'explique par le remboursement de :

- Plusieurs nouvelles spécialités pour le traitement du psoriasis chez les adultes : à partir du 1^{er} mars 2017, la spécialité Taltz® (ixekizumab, ATC L04AC13), et à partir du 1^{er} juillet 2018, les spécialités Kyntheum® (brodalumab, ATC L04AC12) et Tremfya® (guselkumab, ATC L04AC16) ;
- Une nouvelle spécialité Kevzara® (sarilumab, ATC L04AC14) à partir du 1^{er} février 2018 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ;
- Des indications remboursées supplémentaires pour la spécialité Cosentyx® (secukinumab, ATC L04AC10) à partir du 1^{er} février 2017, en particulier le traitement de l'arthrite psoriasique et le traitement de la spondylarthrite ankylosante ;
- Des indications remboursées supplémentaires pour la spécialité Stelara® (ustekinumab, ATC L04AC05) à partir du 1^{er} décembre 2015, en particulier le traitement de l'arthrite psoriasique. C'est surtout depuis 2018 qu'on relève une forte augmentation des dépenses INAMI nettes pour Stelara®.

L'augmentation dans cette sous-classe de médicaments se remarque également dans le nombre de patients qui ont été bénéficié d'un remboursement. En 2016, quelque 3.200 patients ont bénéficié d'un remboursement pour cette sous-classe de médicaments, et jusqu'à environ 5.200 en 2017, environ 7.500 en 2018 et environ 9.900 patients en 2019.

Sous-classe L04AD (inhibiteurs de la calcineurine)

Dans cette sous-classe (principalement utilisée en cas de transplantation), on note une légère augmentation des dépenses INAMI nettes. Les dépenses INAMI nettes s'élevaient en 2016 à quelque 17,5 millions EUR, en 2017 à quelque 17,8 millions EUR, en 2018 à quelque 18,6 millions EUR et en 2019 à quelque 18,9 millions EUR.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement pour cette sous-classe a également enregistré une légère augmentation de quelque 15.400 patients en 2016 à quelque 16.700 patients en 2019.

Sous-classe L04AX (autres immunosuppresseurs)

On note une augmentation des dépenses INAMI nettes dans cette sous-classe. Les dépenses INAMI nettes s'élevaient en 2016 à quelque 19,0 millions EUR, en 2017 à quelque 23,3 millions EUR, en 2018 à quelque 27,4 millions EUR et en 2019 à quelque 28,4 millions EUR.

L'augmentation des dépenses INAMI nettes dans cette sous-classe est due à la spécialité Tecfidera® (fumarate de diméthyle, ATC L04AX07), utilisée pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR). Une convention a été signée entre la firme et l'INAMI pour cette spécialité.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement pour cette sous-classe a également enregistré une légère augmentation de quelque 65.300 patients en 2016 à quelque 69.700 patients en 2019.

3) *Sous-classe L04AB (inhibiteurs du TNF-α)*

Cette sous-classe représente la principale dépense INAMI nette en officine publique.

En officine publique, cette sous-classe comporte 4 principes actifs : étanercept (Enbrel® et biosimilaires), adalimumab (Humira® et biosimilaires), certolizumab pegol (Cimzia®) et golimumab (Simponi®).

Ces 4 principes actifs sont examinés plus en détail ci-après :

Étanercept (ATC L04AB01)

En 2016, Enbrel® était remboursable pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis, de l'arthrite psoriasique juvénile, de l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et de la spondylarthrite axiale non radiographique.

Entre 2016 et 2019, les dépenses INAMI nettes pour l'étanercept ont baissé année après année pour passer de 63,1 millions EUR en 2016 à 45,2 millions EUR en 2019. Depuis le 1^{er} septembre 2016, un biosimilaire de

l'étanercept est également remboursable, ce qui a entraîné une baisse de la base de remboursement d'Enbrel® à compter du 1^{er} juillet 2017 dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques ». Par ailleurs, cette diminution est due au fait que la base de remboursement de la spécialité Enbrel® a encore diminué le 1^{er} janvier 2019 après 15 années de remboursement (ladite baisse de prix « vieux médicaments »). Les chiffres indiquent également que la part des biosimilaires par rapport à la spécialité originale était de 14 %/86 % en 2019.

On relève également une légère tendance à la baisse du nombre de patients recevant un traitement remboursé par étanercept (environ 7.500 patients en 2016 jusqu'à environ 7.200 patients en 2019).

Adalimumab (ATC L04AB04)

L'adalimumab représente la plus grande dépense INAMI dans la sous-classe L04AB en officine publique.

En 2016, Humira® était remboursable pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la polyarthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn, du psoriasis, de la polyarthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, de la colite ulcéreuse, de la spondylarthrite axiale non radiographique et de l'hydradenitis suppurativa. Le psoriasis de l'enfant, la maladie de Crohn chez l'enfant et l'arthrite juvénile liée à l'enthésite ont été ajoutés aux indications remboursables le 1^{er} juillet 2017, l'uvéite chez l'adulte le 1^{er} septembre 2017 et l'uvéite juvénile chez l'enfant le 1^{er} novembre 2018.

Les dépenses INAMI nettes pour l'adalimumab ont connu une croissance entre 2016 et 2018 année après année, jusqu'à 154,3 millions EUR en 2018. En 2019, les dépenses INAMI nettes ont toutefois diminué pour atteindre 95,2 millions EUR. Cette diminution est due au fait que la base de remboursement de la spécialité Humira® a diminué le 1^{er} janvier 2019 après 12 années de remboursement (ladite baisse de prix « vieux médicaments »). Depuis le 1^{er} octobre 2018, des biosimilaires de l'adalimumab sont également remboursables, ce qui a entraîné une nouvelle baisse de la base de remboursement d'Humira® à compter du 1^{er} janvier 2019 dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques ».

Les chiffres indiquent également que la part des biosimilaires par rapport à la spécialité originale était de 5 %/95 % en 2019. La part des biosimilaires pour l'adalimumab est inférieure à celle de l'étanercept, mais ceci peut s'expliquer par le fait que les médicaments biosimilaires pour l'adalimumab ne sont pas disponibles depuis si longtemps.

On relève également une tendance durable de hausse du nombre de patients recevant un traitement remboursé par adalimumab (environ 12.900 patients en 2016 jusqu'à environ 14.000 patients en 2019).

Certolizumab pegol (Cimzia®, ATC L04AB05)

En 2016, Cimzia® était remboursable pour la polyarthrite rhumatoïde, la polyarthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la spondylarthrite axiale non radiographique. Depuis le 1^{er} mai 2019, le traitement du psoriasis fait également partie des indications remboursables.

Les dépenses INAMI nettes relatives à Cimzia® ont continué d'augmenter pour passer de 12,9 millions EUR en 2016 à 18,9 millions EUR en 2019.

L'évolution du nombre de patients recevant un traitement remboursé par Cimzia® est également dans la lignée de l'évolution des dépenses et a augmenté pour passer d'environ 1.400 patients en 2016 à 2.100 patients en 2019.

Golimumab (Simponi®, ATC L04AB06)

En 2016, Simponi® était remboursable pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la polyarthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et de la colite ulcéreuse.

Les dépenses INAMI nettes relatives à Simponi® ont continué d'augmenter pour passer de 23,9 millions EUR en 2016 à 26,69 millions EUR en 2019.

L'évolution du nombre de patients recevant un traitement remboursé par Simponi® est également dans la lignée de l'évolution des dépenses et a augmenté pour passer d'environ 2.400 patients en 2016 à 2.600 patients en 2019.

B) Hôpital

1) Globalement

En 2017, les dépenses INAMI nettes pour la classe L04A en hôpital s'élevaient à quelque 300,1 millions EUR, pour passer à quelque 319,8 millions EUR en 2018 et à 366,1 millions en 2019. Il s'agit d'une hausse de + 65,9 millions EUR par rapport à 2017 (+ 22,0 %) et de + 46,3 millions EUR par rapport à 2018 (+ 14,5 %) (Figure 10).

Exprimés en nombre de DDD, 10,1 millions de DDD ont été remboursés en hôpital, soit une augmentation de 1,3 million par rapport à 2017 (+ 15,8 %) ou 0,8 million par rapport à 2018 (+ 8,9 %). (Figure 10).

Figure 10 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (hôpital (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs

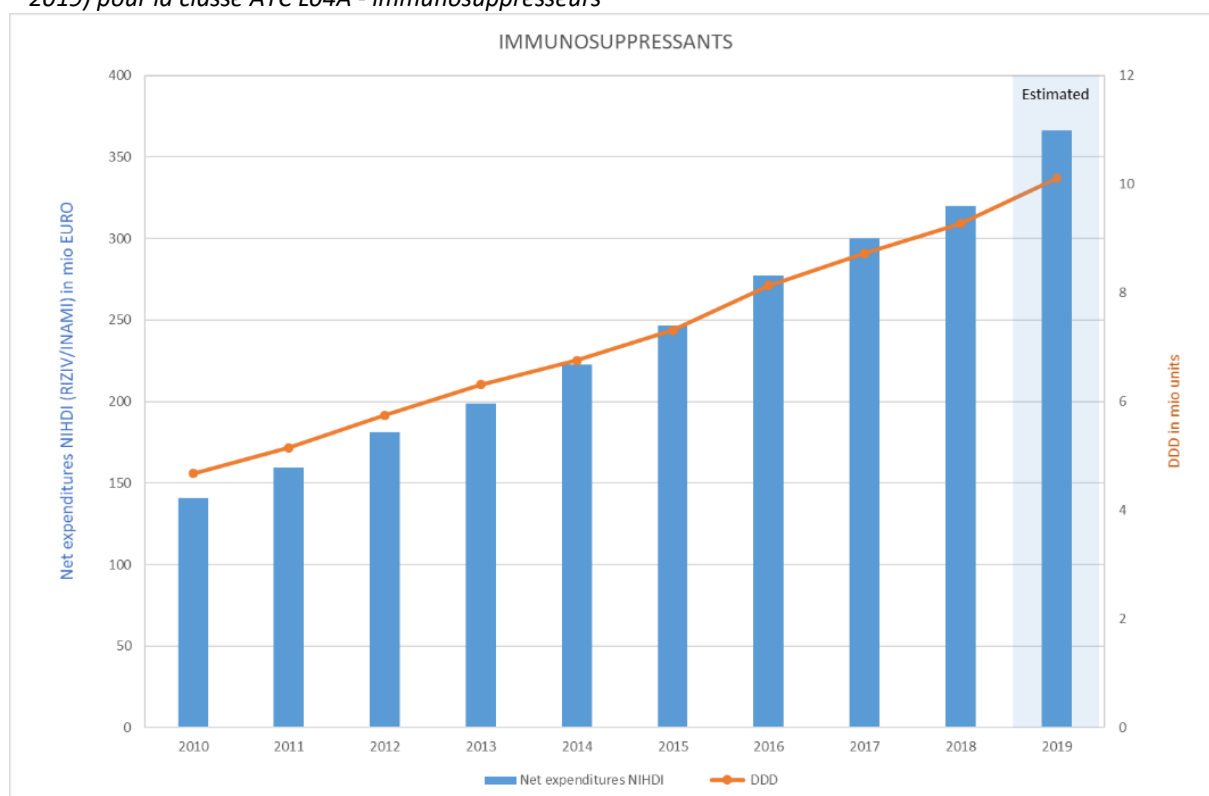


Figure 11 : évolution des dépenses INAMI nettes trimestrielles (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs

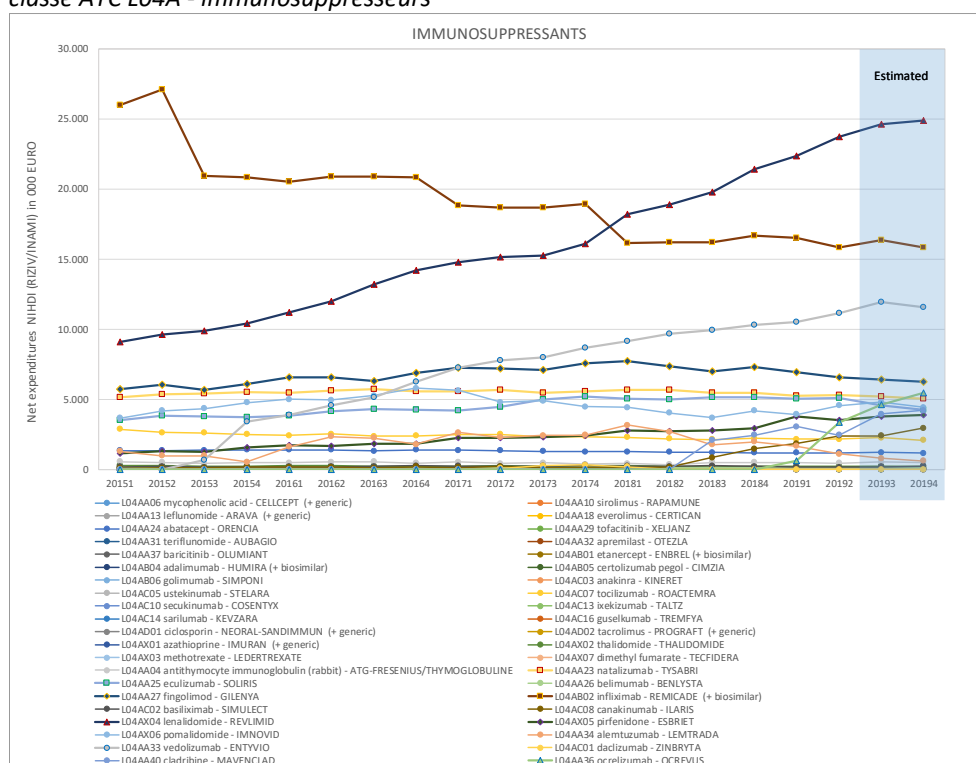
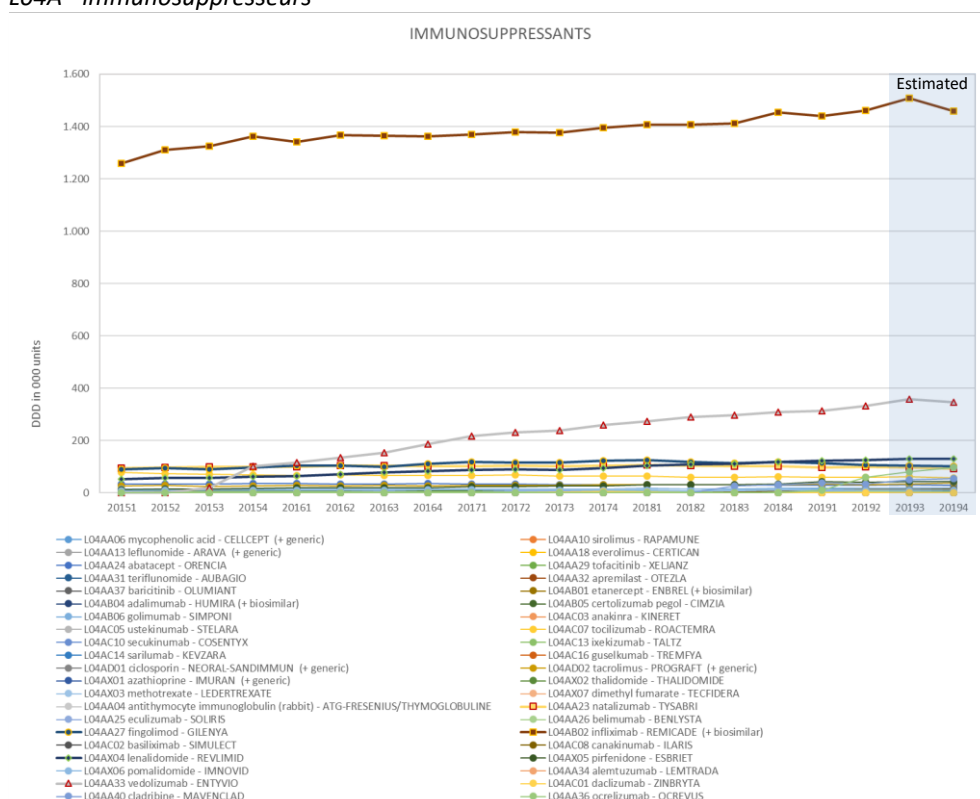


Figure 12 : évolution du nombre de DDD trimestriel (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC L04A - immunosuppresseurs



Il ressort de la Figure 11 que les plus grandes dépenses dans la classe ATC L04A sont les dépenses associées au légalidomide-Revlimid®, avec une très forte augmentation continue de l'utilisation depuis 2015 chez les patients atteints d'un myélome multiple (MM), d'un syndrome myélodysplasique (SMD) et d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire.

Une deuxième forte augmentation est celle du védolizumab-Entyvio®, de plus en plus utilisé pour traiter la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC).

Troisièmement, 2 spécialités pour le traitement de la sclérose en plaques affichent une forte augmentation de leur utilisation, notamment ocrelizumab-Ocrevus® et cladribine-Mavenclad®.

Une quatrième augmentation importante est celle du canakinumab-Ilaris®, pour le traitement de certains troubles immunitaires spécifiques, comme les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (SPAC), la fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine (cr-FMF), le syndrome d'hyperimmunoglobuline D (HIDS), le déficit en mévalonate kinase (DMK), le syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) et la pathologie rhumatismale (arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS).

Par ailleurs, on relève une baisse significative des coûts pour l'infliximab-Remicade® et les produits biosimilaires en raison de l'introduction de spécialités biosimilaires et de la baisse de prix associée dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques ».

2) Analyse par sous-classe

La classe L04A peut être subdivisée en plusieurs sous-classes :

- L04AA (immunosuppresseurs sélectifs)
- L04AB (inhibiteurs du TNF- α)
- L04AC (inhibiteurs de l'interleukine)
- L04AD (inhibiteurs de la calcineurine)
- L04AX (autres immunosuppresseurs)

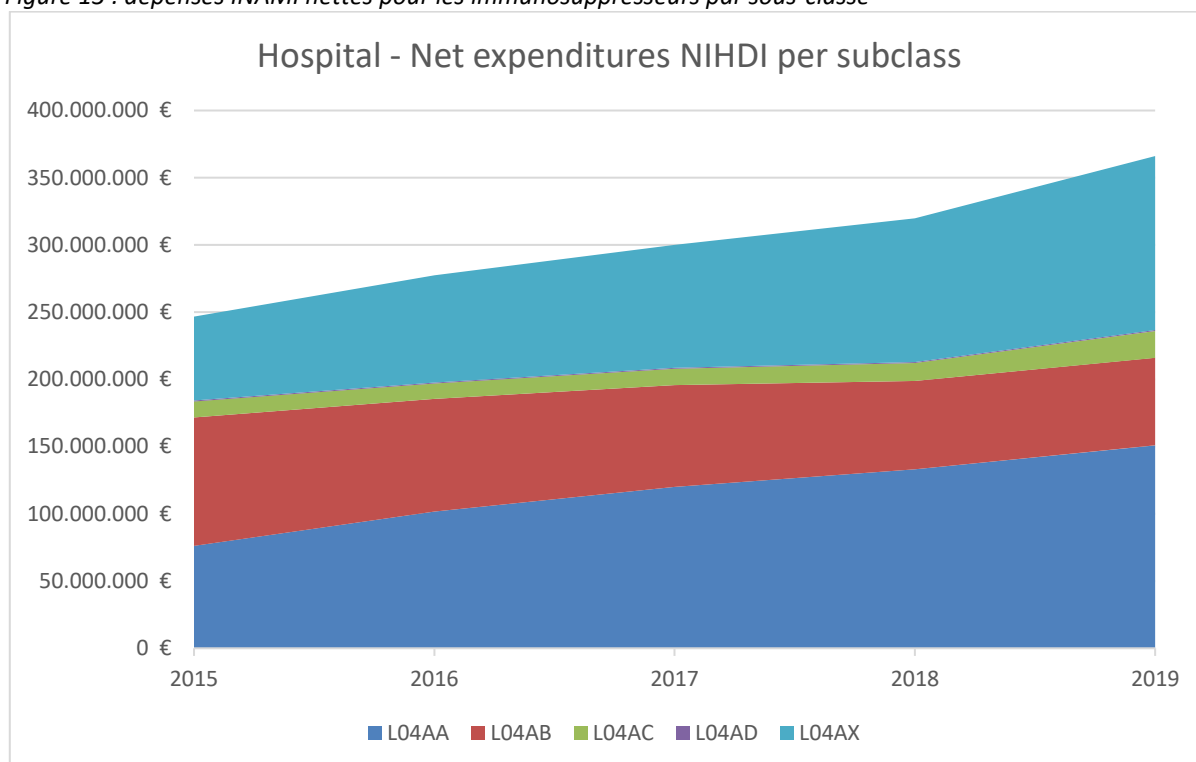
Ces médicaments sont principalement utilisés pour le traitement entre autres d'affections rhumatismales, du psoriasis, de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de la sclérose en plaques, de certains cancers, de pathologies immunologiques spécifiques et de la fibrose pulmonaire ainsi qu'en cas de transplantation.

Globalement, on relève une forte augmentation des dépenses INAMI dans la sous-classe L04AA passant ainsi de 76.161.879 € en 2015 à 150.887.429 € en 2019 (+ 98,1 %), dans la sous-classe L04AC passant ainsi de 11.862.774 € en 2015 à 19.856.536 € en 2019 (+ 67,4 %), et dans la sous-classe L04AX passant ainsi de 62.343.746 € en 2015 à 129.360.130 € en 2019 (+ 107,5 %).

La sous-classe L04AD affiche une augmentation modérée, passant de 779.035 € en 2015 à 800.479 € en 2019 (+ 2,8 %).

On peut observer une forte diminution des dépenses INAMI dans la sous-classe L04AB passant ainsi de 95.524.381 € en 2015 à 65.217.843 € en 2019 (- 31,7 %).

Figure 13 : dépenses INAMI nettes pour les immunosuppresseurs par sous-classe



Sous-classe L04AA (immunosuppresseurs sélectifs)

Il s'agit ici d'une part d'immunosuppresseurs sélectifs oraux qui sont utilisés pour les maladies rhumatismales, la sclérose en plaques ou dans le cadre d'une transplantation d'organe. L'utilisation de ces médicaments est dès lors plutôt limitée en milieu hospitalier.

D'autre part, il s'agit également de spécialités utilisées dans le traitement de la sclérose en plaques, de la colite ulcéreuse (CU) et de la maladie de Crohn (CD), du lupus systémique (LS) ou de l'hématurie nocturne paroxystique (HPN) et du syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Dans la sous-classe L04AA, on note une forte augmentation des dépenses INAMI passant de 76.161.879 € en 2015 à 150.887.429 € en 2019 (+ 98,1 %).

Les molécules affichant une tendance à la baisse sont :

- Le mycophénolate mofétil, ATC L04AA06 (- 8,2 %), le sirolimus, ATC L04AA10 (- 44,9 %) et l'immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes T humaine (ATG), ATC L04AA04 (- 0,7 %) utilisé en cas de transplantation d'organe.
- Le léflunomide, ATC L04AA13 (- 18,2 %), utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde et l'abatacept, L04AA24 (- 12,7 %), utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde et la polyarthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.
- Il y a également une diminution de l'utilisation du natalizumab, ATC L04AA23, utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques.

Les molécules affichant une tendance à la hausse sont :

- L'évérolimus, L04AA18, utilisé en cas de transplantation d'organe et comparable au sirolimus en termes de positionnement.
- Une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs des janus kinases (JAK) avec le baricitinib, ATC L04AA37 (1.936 €) et le tofacitinib, ATC L04AA29 (6.103 €), à partir de novembre 2017 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
- Le tériflunomide, ATC L04AA31 (+ 77,6 %), le fingolimod, ATC L04AA27 (+ 11,2 %), l'alemtuzumab, L04AA34 (+ 9,8 %) et les molécules très récentes que sont la cladribine, L04AA40 (13.654.364 €) et l'ocrelizumab, L04AA36 (14 096 871 €) pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR).
- L'apremilast, L04AA32 (24.872 €), une thérapie orale pour le traitement du psoriasis et de l'arthrite psoriasique pour laquelle bien plus de patients que prévu ont été traités.
- L'éculizumab, L04AA25 (+ 27,6 %), pour le traitement de de l'hématurie nocturne paroxystique (HPN) et du syndrome hémolytique et urémique (SHU).
- Le bélimumab, L04AA26 (+ 8,1 %), pour le traitement du lupus systémique (LS).
- On note une très forte augmentation de l'utilisation du védolizumab, L04AA33 (+ 1.014,7 %), dans le traitement de la colite ulcéreuse (CU) et de la maladie de Crohn (CD).

Sous-classe L04AB (inhibiteurs du TNF- α)

Les dépenses INAMI liées à cette sous-classe affichent une forte diminution, passant de 95.524.381 € en 2015 à 65.217.843 € en 2019 (- 31,7 %). Cette diminution est due à l'introduction au remboursement de spécialités biosimilaires et à la baisse de prix associée dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques ».

Par conséquent, les dépenses INAMI pour l'infliximab, L04AB02 (- 32,0 %), administré exclusivement par voie intraveineuse, affichent une forte diminution.

Parmi les inhibiteurs du TNF- α administrés par voie sous-cutanée, on relève une forte diminution de l'étanercept, L004AB01 (- 73,6 %), due à une introduction plus précoce de spécialités biosimilaires, où cet effet n'est pas encore visible pour l'adalimumab, L04AB04 (+ 4,2 %).

Les inhibiteurs du TNF- α pour lesquels il n'y a pas de spécialité biosimilaire affichent encore une augmentation de + 44,7 % pour le certolizumab, L04AB05, et même de + 1.417,6 % pour le golimumab, L04AB06.

Pour la remboursabilité spécifique des spécialités de cette classe, nous référons au point 3 de la discussion concernant l'officine publique.

Sous-classe L04AC (inhibiteurs de l'interleukine)

Les dépenses INAMI nettes pour cette sous-classe enregistrent une forte augmentation ces dernières années, passant de 11.862.774 € en 2015 à 19.856.538 € (+ 67,4 %) en 2019.

Cette augmentation s'explique par le remboursement de :

- Plusieurs nouvelles spécialités pour le traitement du psoriasis chez les patients adultes : à partir du 1^{er} mars 2017, l'ixékizumab, ATC L04AC13 (148.259 €), et à partir du 1^{er} juillet 2018, le brodalumab, ATC L04AC12) et le guselkumab, ATC L04AC16 (4.247 €) ;
- Des indications remboursées supplémentaires pour le secukinumab, ATC L04AC10 (27.580 €) à partir du 1^{er} février 2017, en particulier le traitement de l'arthrite psoriasique et le traitement de la spondylarthrite ankylosante ;
- Des indications remboursées supplémentaires pour l'ustekinumab, ATC L04AC05) (+2.285,0 %) à partir du 1^{er} décembre 2015, en particulier le traitement de l'arthrite psoriasique ;

- Le remboursement de l'anakinra, L04AC03 (112.187 €) pour les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (SPAC), la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS) ;
- Le remboursement élargi pour les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (SPAC), l'arthrite idiopathique juvénile systémique (AJIS), la fièvre méditerranéenne familiale (cr-FMF), le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/ déficit en mévalonate kinase (DMK) et le syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) du canakinumab, L04AC08 (+2.006,2 %), induisant une utilisation en forte croissance.
- Une légère diminution de l'utilisation du tocilizumab, L04AC07 (- 18,6 %).
- Une situation stable pour l'utilisation du basiliximab, L04AC02 (0,1 %), utilisé en cas de transplantation d'organe.

Sous-classe L04AD (inhibiteurs de la calcineurine)

Dans cette sous-classe (principalement utilisée en cas de transplantation), une légère augmentation des dépenses INAMI nettes peut être constatée en hôpital, à hauteur de + 2,8 %. Étant donné que les patients ne restent à l'hôpital que peu de temps après la procédure de transplantation, l'impact budgétaire est limité à 800.479 € en 2019.

Sous-classe L04AX (autres immunosuppresseurs)

Dans cette sous-classe, une forte augmentation des dépenses INAMI nettes peut être constatée en 2019, à hauteur de + 107,5 % par rapport à 2015, soit respectivement 129.360.130 € contre 62.343.746 €.

L'augmentation des dépenses INAMI nettes dans cette sous-classe est principalement due à une forte augmentation de 145,1 % pour le lénelidomide, ATC L04AX04, pour le traitement du myélome multiple (MM), des syndromes myélodysplasiques (SMD) et du lymphome à cellules du manteau (LCM), d'une part, et à une forte augmentation de 182,4 % pour la pirféridose, ATC L04AX05, pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, d'autre part.

L'utilisation du pomalidomide, ATC L04AX06 (4,5 %), pour le traitement du myélome multiple (MM) est restée relativement stable.

Après une diminution des dépenses en 2010, 2011 et 2012 liée à la commercialisation des génériques du clopidogrel (Plavix®) en 2010, les dépenses totales nettes pour les antithrombotiques connaissent à nouveau une croissance importante et continue à partir de 2013 (Figure 14). Celle-ci peut s'expliquer par la mise sur le marché du prasugrel et du ticagrelor, mais surtout par le remboursement des nouveaux anticoagulants oraux (NACO ; aussi appelés Anticoagulants Oraux Directs (DOAC)), à savoir le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'eloxaban (Lixiana®), et ceci dans des indications de plus en plus larges. Ces nouvelles indications engendrent non seulement une augmentation du nombre de patients, mais aussi une hausse conséquente des dépenses pour ces 4 médicaments, avec une croissance plus lente pour le Pradaxa® (Figure 15). Cela s'explique probablement par le fait qu'un plus grand nombre de patients atteints de fibrillation auriculaire chronique ont été traités que par le passé. En effet, la posologie de ces nouvelles indications implique un traitement de longue durée, par rapport à la durée maximale de traitement de 5 semaines pour l'indication de remboursement antérieure (prévention primaire après une intervention orthopédique majeure).

Le nombre de patients traités par antagonistes de la vitamine K (Marcoumar®, Marevan® et Sintrom®) ne cesse de diminuer à partir de 2013 pour devenir inférieur à celui des patients traités par un NACO à partir de fin 2016 (Figure 16). Le coût INAMI de ces deux classes de médicaments est toutefois fort différent, tant pour les coûts totaux que pour le coût par patient et par mois. Il est important de souligner qu'en ce qui concerne les dépenses liées aux NACO, il s'agit de dépenses basées sur le prix facial de ces médicaments. Les coûts réels pour l'INAMI sont confidentiels et doivent être calculés sur base des rétrocessions établies par une convention entre la firme pharmaceutique et l'INAMI.

Les nombres de patients et de DDD ainsi que les dépenses INAMI par mois ont connu une augmentation constante et similaire entre 2016 et 2019 pour la classe des antithrombotiques (Figure 19).

Par ailleurs, les coûts INAMI pour l'acide acétylsalicylique restent stables depuis 2015 (Figure 15). Et ce, après une période de forte croissance des dépenses entre 2010 et 2014 (augmentation de 50 %). Le nombre de DDD a augmenté de près de 25 % durant cette période (2010-2014). En 2015, le nombre de DDD continue d'augmenter puis se stabilise (Figure 18). Le nombre de patients traités par l'acide acétylsalicylique est de près d'1 million. Ce nombre est resté stable ces dernières années (période 2016-2019) (Figure 17). Toutefois, l'acide acétylsalicylique étant l'option de traitement la moins coûteuse par patient et par mois dans le groupe des antithrombotiques, ce coût reste minime par rapport à celui des NACO malgré le fait que le nombre de patients traités par acide acétylsalicylique est significativement plus élevé.

Figure 14 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officines publiques 2010 – 2019) pour la classe ATC B01A - antithrombotiques

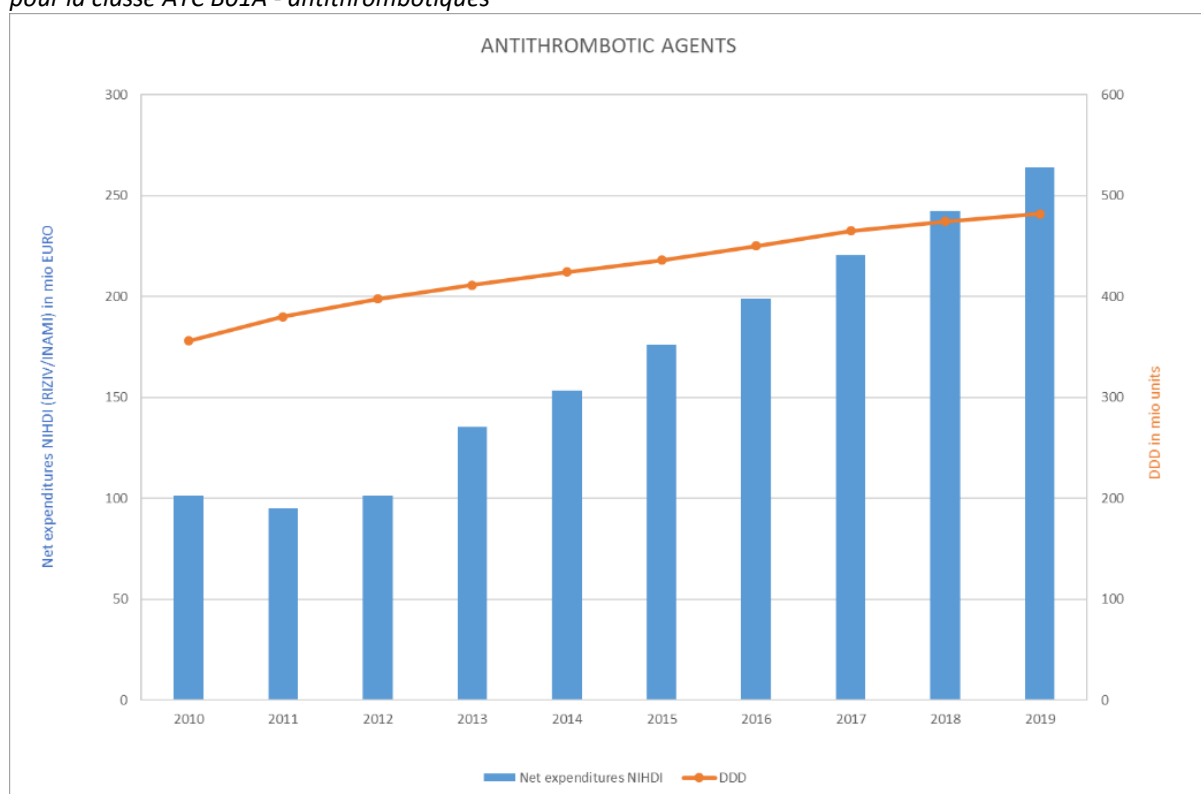


Figure 15 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officines publiques 2015 – 2019) pour la classe ATC B01A - antithrombotiques

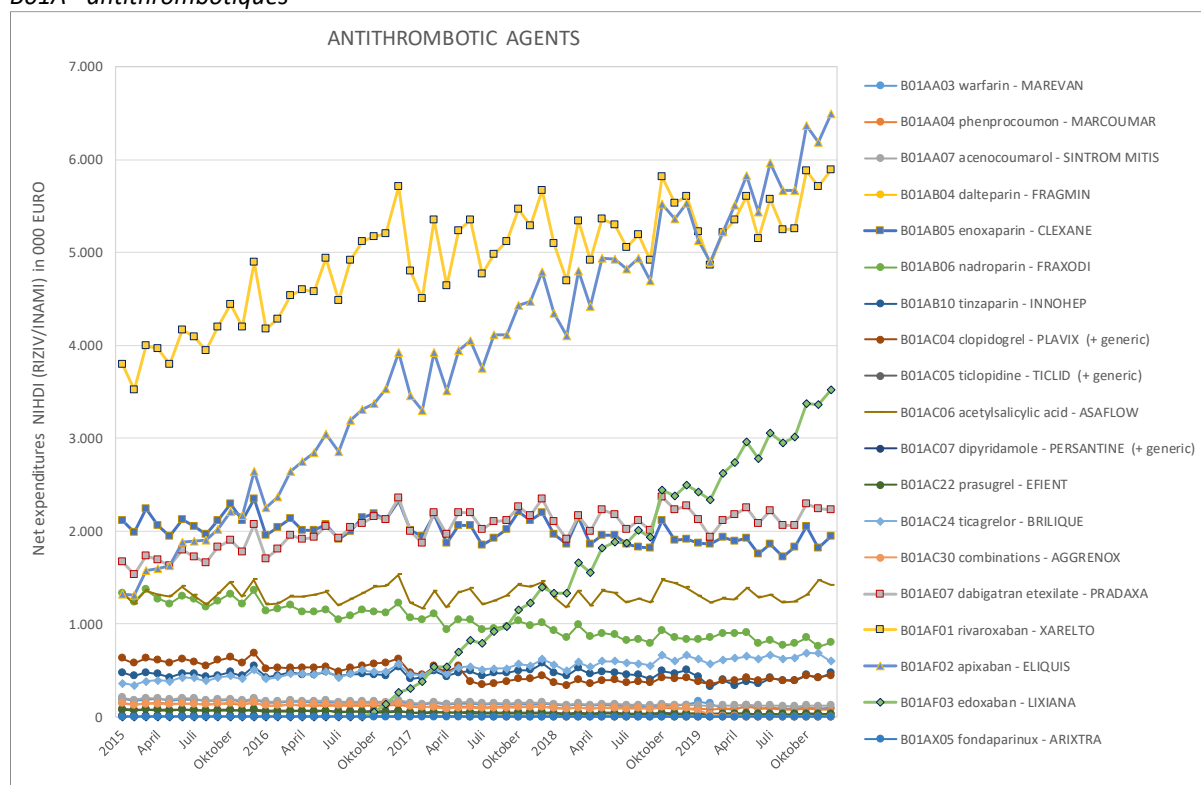


Figure 16 : évolution du nombre de patients mensuel (officines publiques 2016 – 2019) pour les antagonistes de la vitamine K (classe ATC B01AA) versus anticoagulants oraux directs (classe ATC B01AE + B01AF)

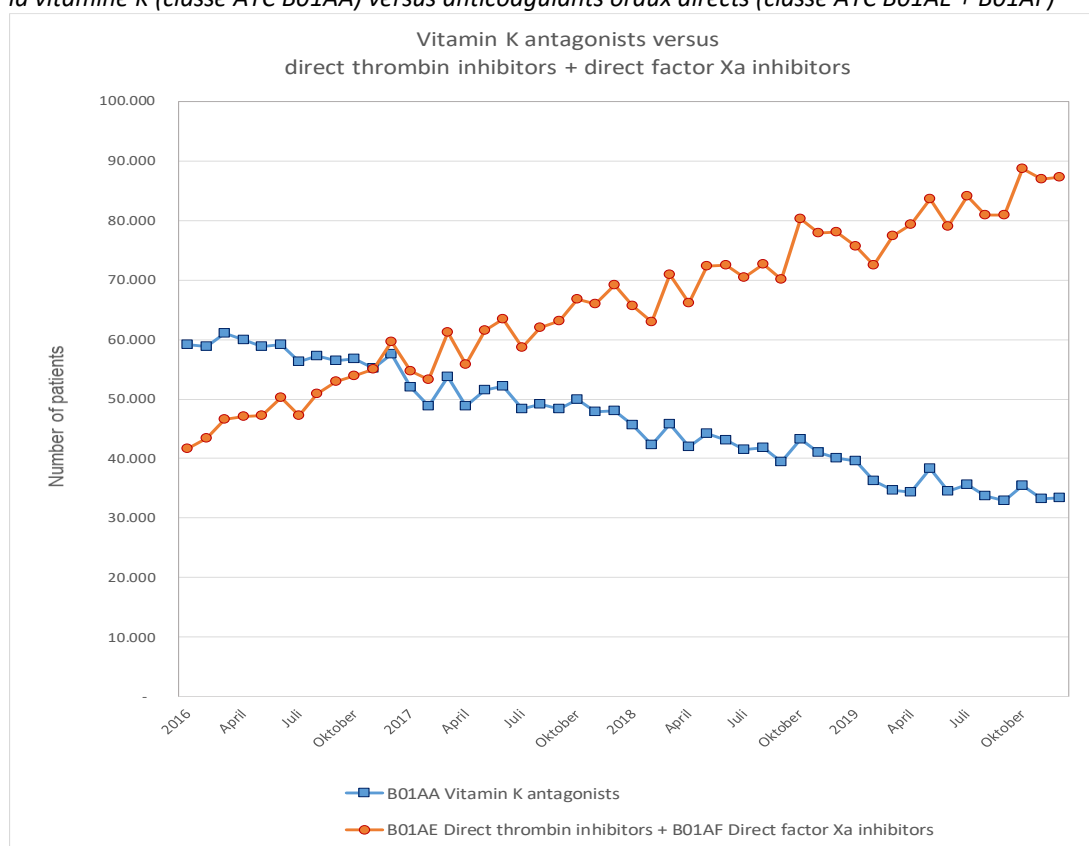


Figure 17 : évolution du nombre de patients mensuel (officines publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC B01A - antithrombotiques

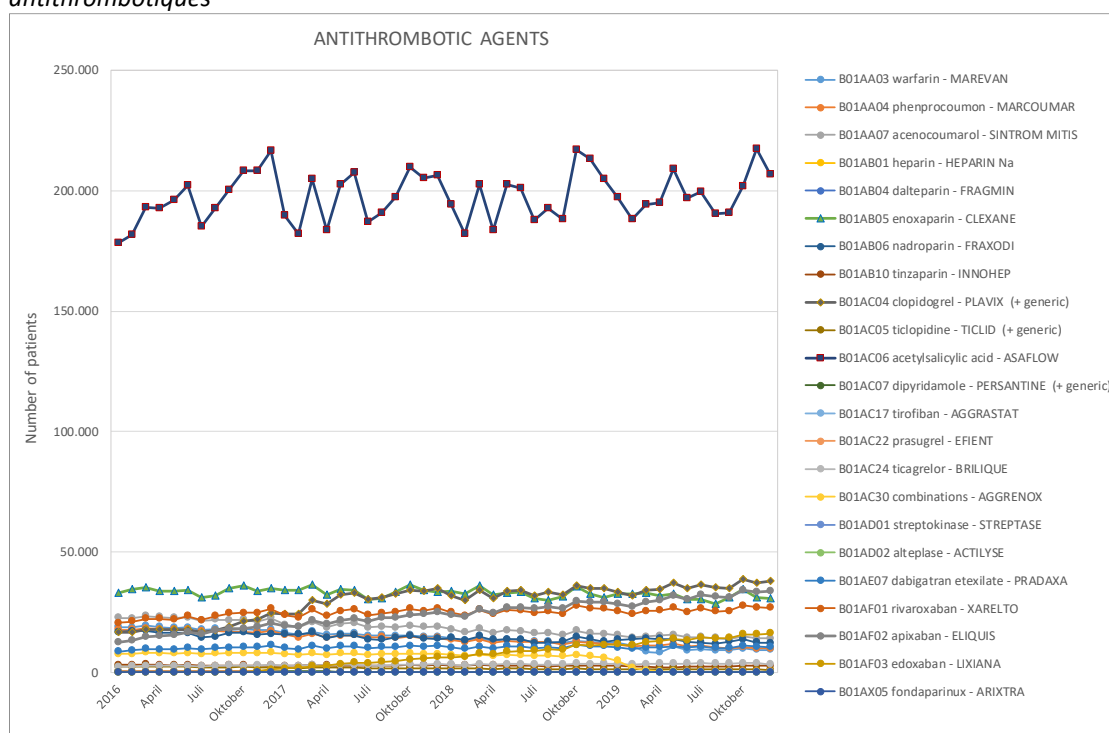


Figure 18 : évolution du nombre de DDD mensuel (officines publiques 2015 – 2019) pour la classe ATC B01A - antithrombotiques

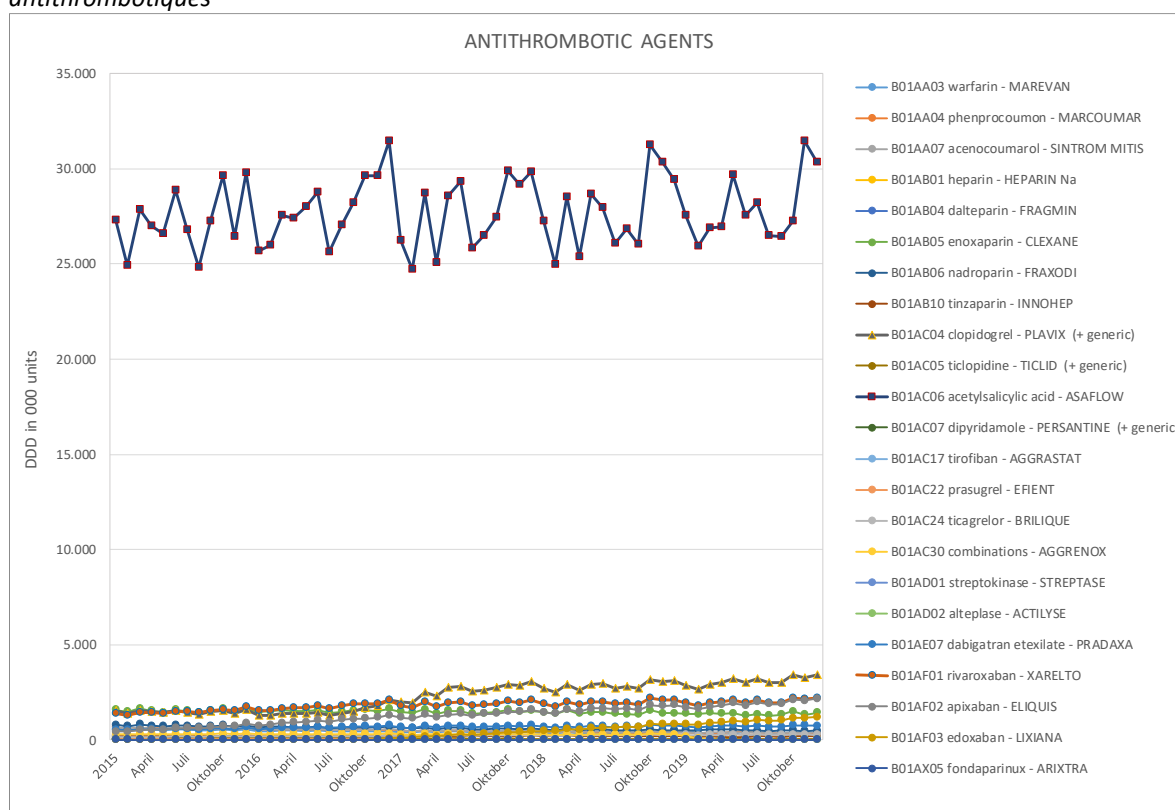
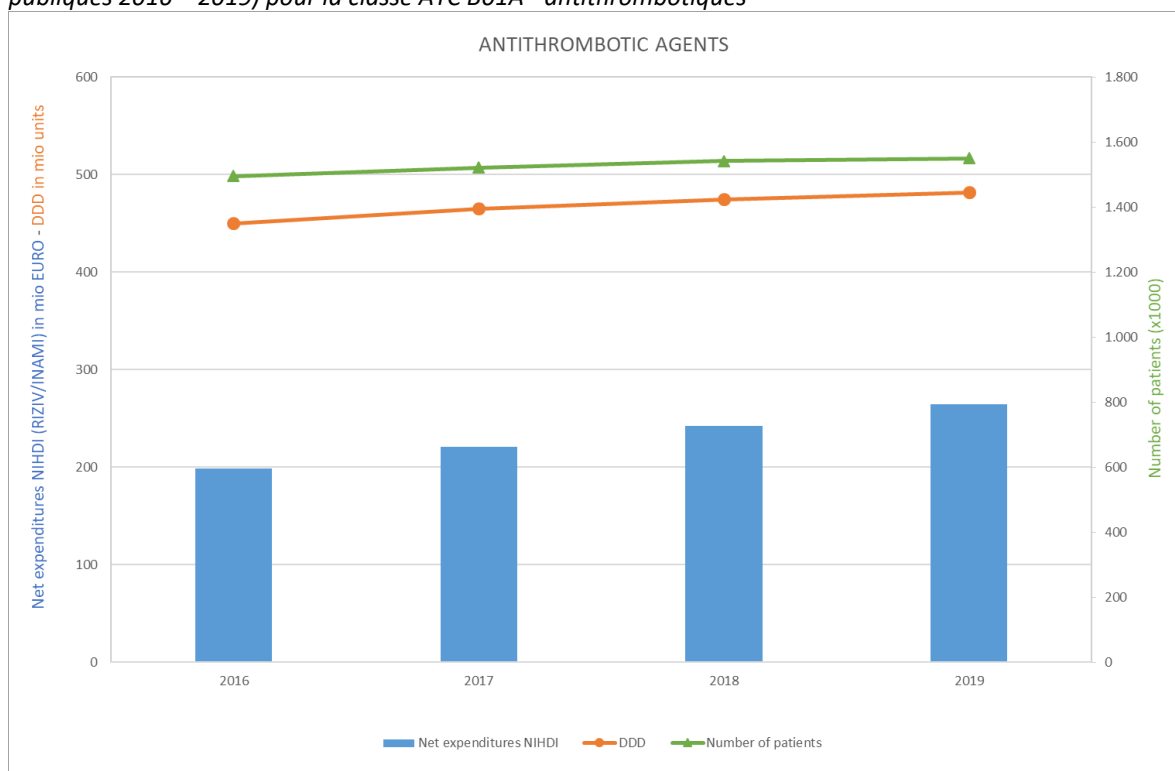


Figure 19 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officines publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC B01A - antithrombotiques



GÉNÉRALITÉS

Tableau 15 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe (2017 – 2019)

	Officine publique (EUR)	Hôpital (EUR)
2017	139.704.231	112.226.115
2018	149.234.670	63.877.175
2019	144.435.297	92.257.495

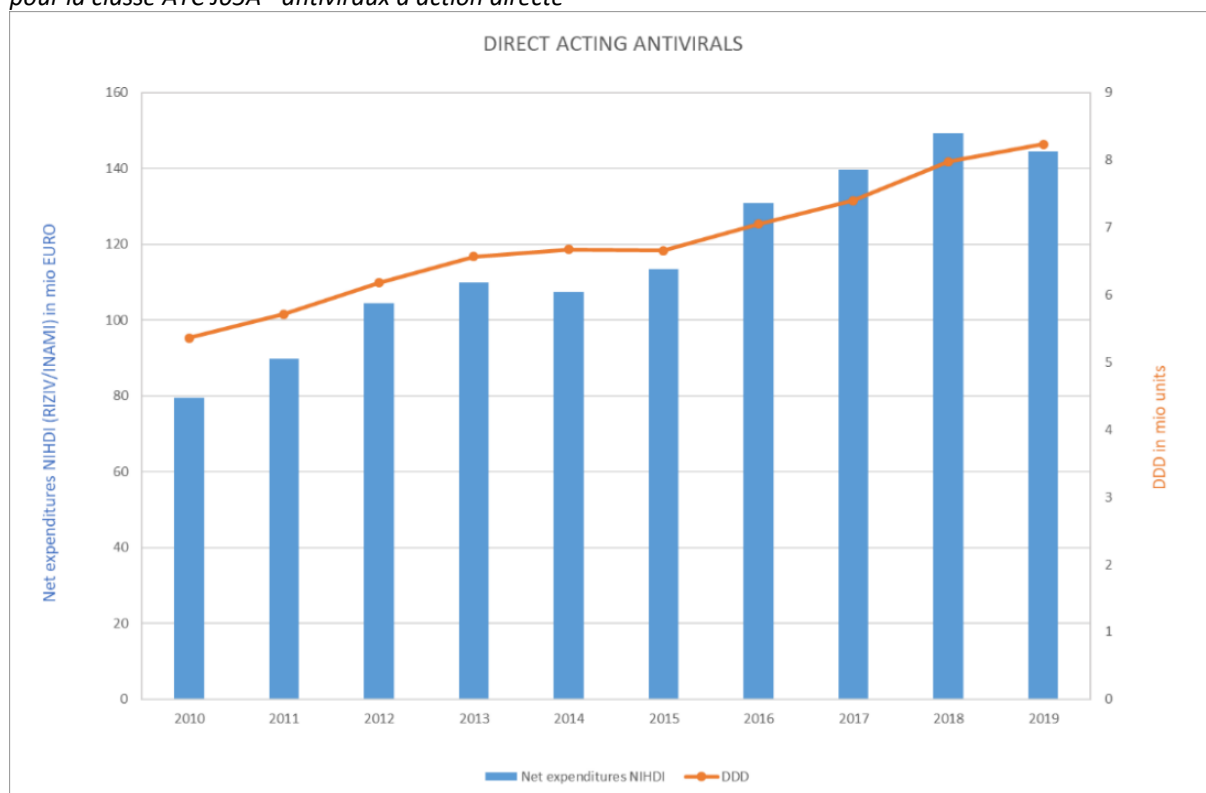
Le groupe ATC J05A regroupe les médicaments utilisés dans le cadre des traitements contre le VIH, l'hépatite C, l'herpès et le cytomégalovirus (CMV). En 2018, les dépenses pour ce groupe ont culminé en officine publique alors que les dépenses en hôpital ont chuté. On note donc 2 tendances perceptibles.

D'une part, en officine publique, les dépenses pour ce groupe ont diminué après 2018 en raison de l'arrivée de spécialités génériques d'antiviraux et des réductions de prix des « vieux » antiviraux.

D'autre part, il y a eu une baisse des dépenses en hôpital en 2018, à la suite d'un élargissement du groupe cible pour les inhibiteurs de l'hépatite C en 2017. Le groupe cible s'est élargi en 2015, 2017 et 2019. Grâce à cet élargissement progressif des conditions de remboursement, un mouvement ondulatoire est perceptible : un pic lors de l'année en question et un déclin lors de l'année suivante.

A) OFFICINE PUBLIQUE

Figure 20 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officines publiques 2010 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe



Globalement, le nombre de traitements par antiviraux augmente, qu'il soit exprimé en nombre de DDD (volume) ou en nombre de patients.

Toutefois, les dépenses pour ce groupe de médicaments en officine publique ont diminué après 2018. La diminution des dépenses peut s'expliquer par l'arrivée et l'utilisation croissante de spécialités génériques et par la baisse de prix des « vieux » antiviraux.

Par exemple, on a relevé des réductions de prix pour les antiviraux suivants (en monopréparation et en association fixe) dans le cadre de la mesure « vieux médicaments » ou de la mesure « médicaments biologiques »:

- Ritonavir + lopinavir	baisse de prix le 01/01/2017
- Valganciclor (anti-cytomégalo virus)	baisse de prix le 01/01/2017
- Emtricitabine	baisse de prix le 01/01/2018
- Enfuvirtide	baisse de prix le 01/07/2018
- Tipranavir	baisse de prix le 01/01/2019
- Atazanavir	baisse de prix le 01/04/2019

Le 01/10/2019, les prix du fosamprénavir et de l'entécavir, inhibiteur de l'hépatite B, ont diminué, mais ces baisses de prix sont trop récentes pour expliquer la tendance observée dans les graphiques ci-dessus.

Par ailleurs, les prix des antiviraux suivants (en monopréparation et en association fixe) ont baissé suite à l'ouverture du cluster de référence due à l'arrivée de spécialités génériques de ces médicaments :

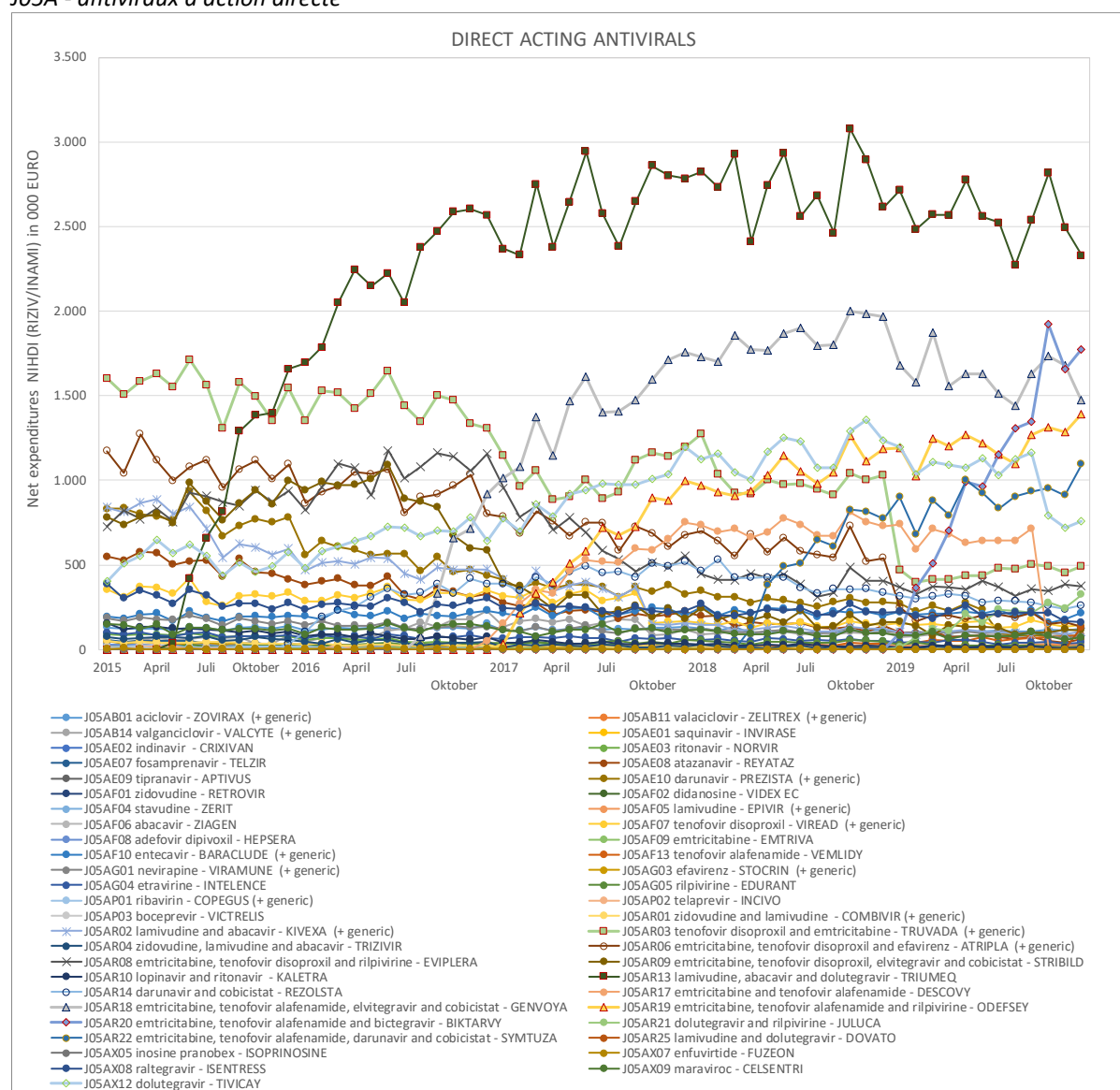
- Abavacir + lamivudine	baisse de prix le 01/10/2017
- Ténofovir disoproxil	baisse de prix le 01/10/2017
- Valganciclor (anti-cytomégalo virus)	baisse de prix le 01/10/2017
- Emtricitabine + ténofovir disoproxil	baisse de prix le 01/01/2019
- Darunavir	baisse de prix le 01/07/2019

Les baisses de prix de l'emtricitabine + ténofovir disoproxil + éfavirenz au 1er octobre 2019 sont trop récentes pour expliquer la tendance observée dans les graphiques ci-dessus.

Veuillez noter que la nouvelle indication prophylactique de la spécialité pharmaceutique Truvada®, abrégé PrEP, est remboursable depuis le 1^{er} juin 2017. Un cluster de référence s'est ouvert le 1^{er} octobre 2017 pour les spécialités à base de ténofovir disoproxil (Viread® mono ; combis Truvada®, Atripla®, Eviplera®, Stribild®), mais pas pour celles à base du nouveau sel ténofovir alafénamide (Vemlidy®, Emlidy® mono ; combis Descovy®, Odefsey®, Genvoya®).

Enfin, en 2019, une révision par groupe des antiviraux a été réalisée avec des diminutions de prix entrées en vigueur le 1^{er} octobre 2019. Toutefois, l'effet de ces baisses de prix ne se traduit pas encore dans les chiffres. Les spécialités pharmaceutiques dont le prix a baissé à la suite de la révision par groupe sont Truvada®, Atripla®, Descovy® et Viread®, qui ne sont plus remboursés pour l'indication VIH, mais toujours pour l'indication hépatite B.

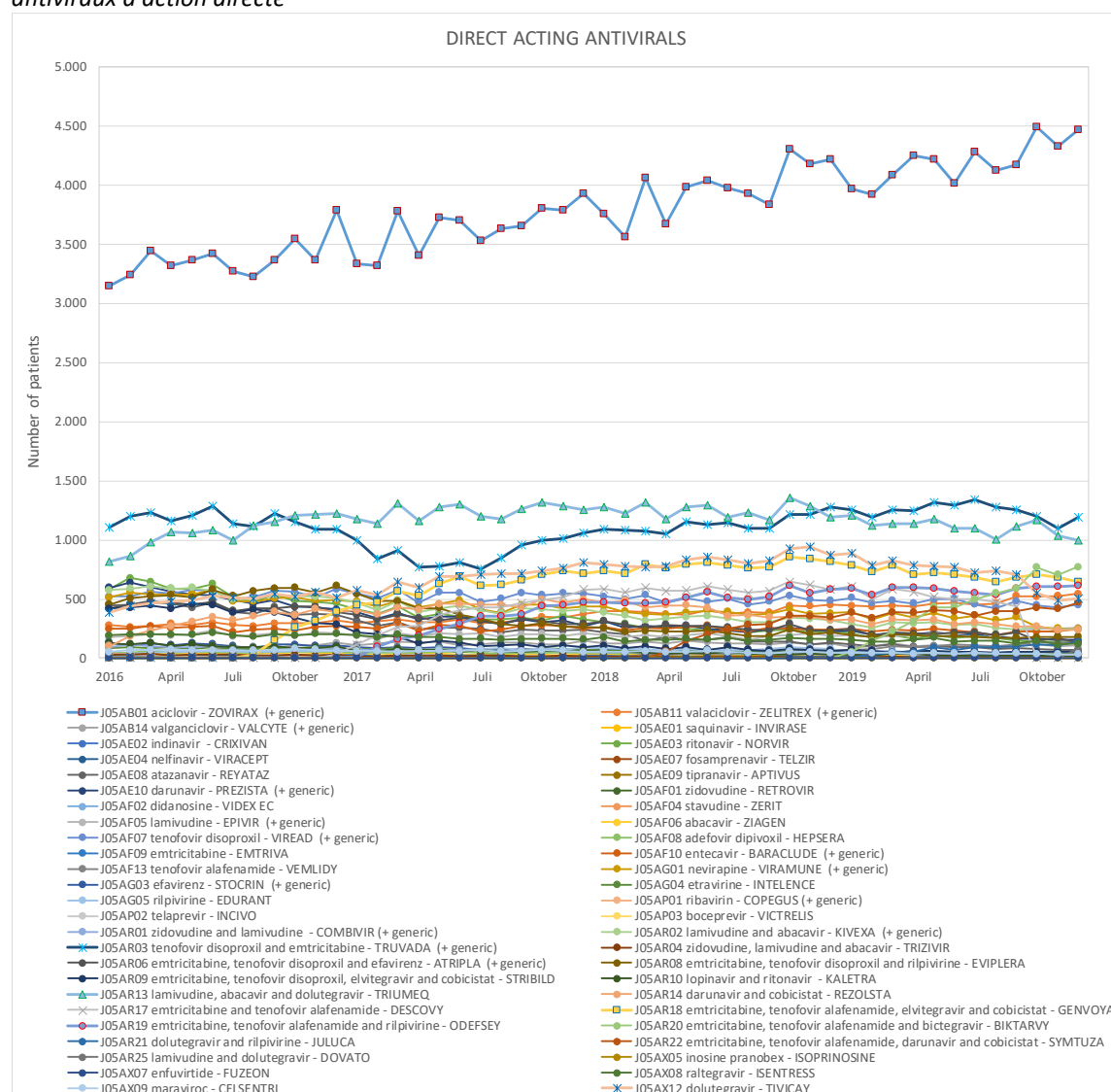
Figure 21 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officines publiques 2015 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe



L'augmentation la plus importante et la plus notable des dépenses est due à la spécialité pharmaceutique Triumeq® (association fixe de 3 antiviraux à savoir lamivudine + abacavir + dolutégravir). Les antiviraux contenant le nouveau sel de ténofovir, le ténofovir alafénamide, notamment Genvoya®, Biktarvy® et Symtuza®, sont également responsables d'une augmentation des dépenses.

De plus, on constate que les dépenses mensuelles pour la spécialité pharmaceutique Tivicay® ont temporairement augmenté, mais affichent maintenant une tendance à la baisse.

Figure 22 : évolution du nombre de patients mensuel (officines publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe



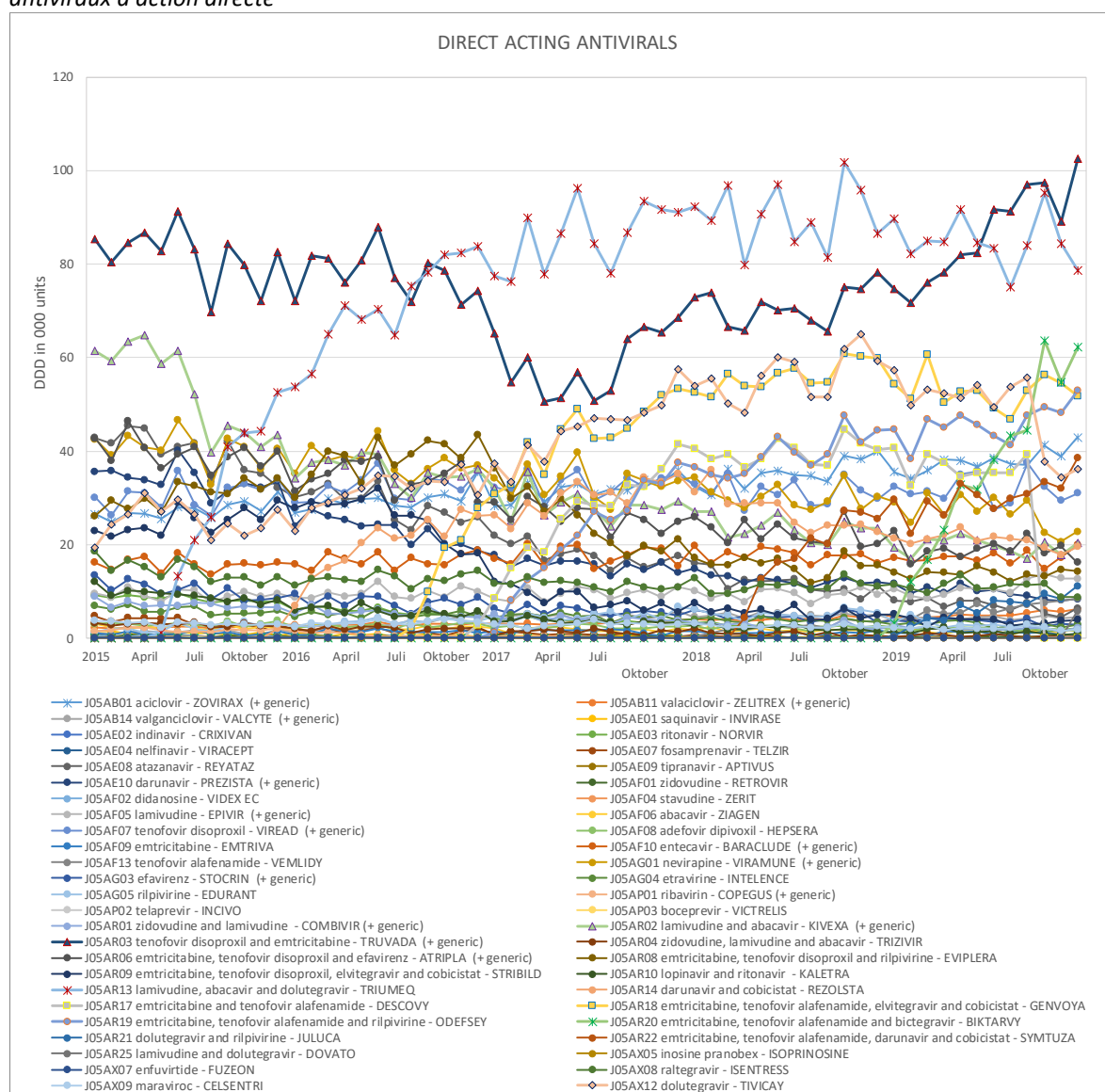
Il ressort du graphique ci-dessus que le plus grand groupe de patients traités par un antiviral est traité pour le virus de l'herpès simplex. Cela concerne l'utilisation de la spécialité pharmaceutique Zovirax® (aciclovir, inhibiteur viral). Chaque année, 15.692 patients sont traités par Zovirax®.

Un autre groupe important et non négligeable de patients traités par des antiviraux est celui des patients traités pour le VIH. Sur une base annuelle, ce sont probablement quelque 17.000 patients qui font l'objet d'un suivi médicale (source : Rapport SIDA final 2018 du 18 novembre 2019, Sciensano). Dans le graphique mensuel ci-dessus, ce groupe de patients est divisé du fait que ces patients sont traités par des molécules différentes, toujours en associations.

Le même rapport Sciensano indique qu'entre le 1^{er} juin 2017 et le 31 décembre 2018, 2.412 sujets ont été traités de façon prophylactique avec la spécialité pharmaceutique Truvada® dans le cadre d'un programme PrEP. Le graphique mensuel ci-dessus indique une utilisation croissante de Truvada® à partir du second semestre 2017.

L'antiviral le plus couramment utilisé, exprimé en nombre de patients, est la spécialité pharmaceutique Triumeq® qui a été devancée par Truvada® fin 2019. L'explication réside dans l'usage prophylactique de Truvada® dans le cadre du programme PrEP, comme indiqué ci-dessus.

Figure 23 : évolution du nombre de DDD mensuel (officines publiques 2015 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe

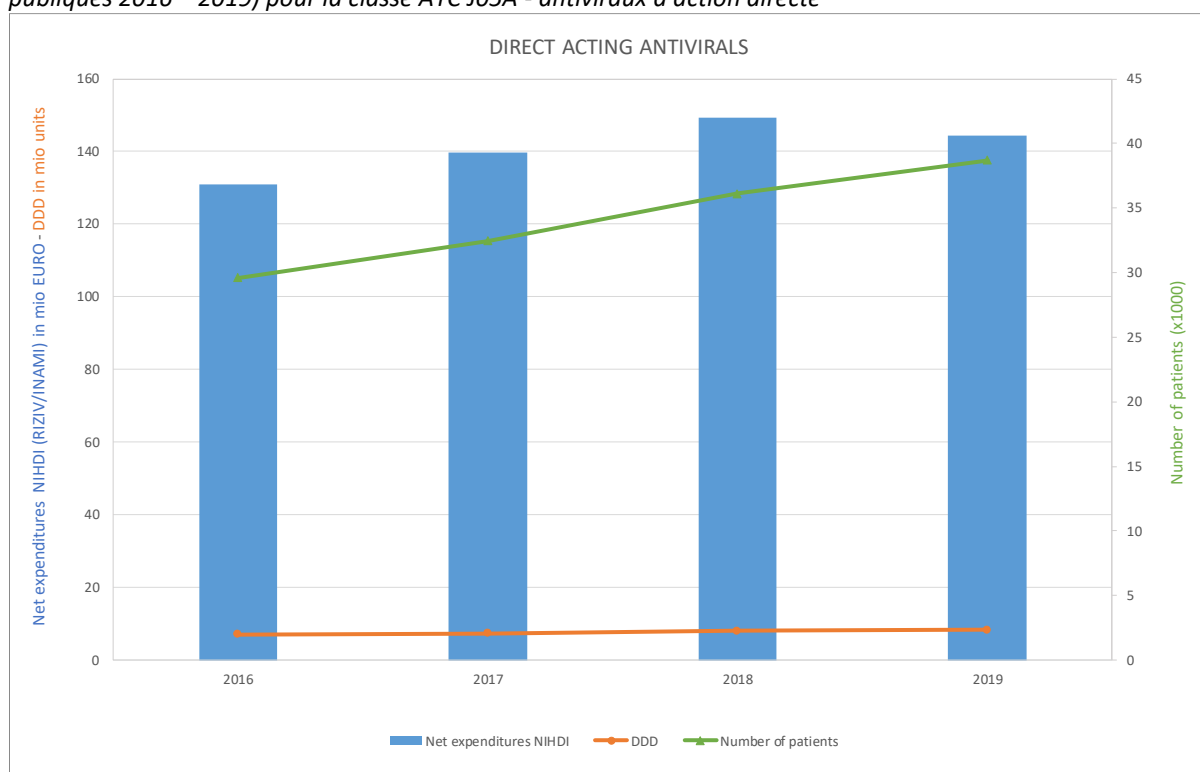


Ce graphique montrant l'évolution du nombre de DDD par mois pour les antiviraux à action directe indique des tendances similaires au graphique précédent illustrant l'évolution du nombre de patients par mois pour ce groupe de médicaments :

- Utilisation accrue de la spécialité pharmaceutique Triumeq® (médicament le plus couramment utilisé dans la classe)
- Augmentation de l'utilisation de la spécialité pharmaceutique Truvada® (à partir du second semestre 2017, due au programme PrEP)
- Un shift dans l'usage des spécialités pharmaceutiques à base de l'ancien sel ténofovir disoproxil vers le nouveau sel ténofovir alafenamide, par ex. Genvoya®, Biktarvy® et Symtuza®.

L'aciclovir, inhibiteur viral, qui était le plus couramment utilisé en termes de nombre de patients par mois sur le graphique précédent, ne se trouve ici que dans le peloton. L'explication en est que l'aciclovir n'est généralement pas administré de façon chronique, donc moins de DDD pour 1 traitement, contrairement aux autres traitements antiviraux qui sont continus.

Figure 24 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officines publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe

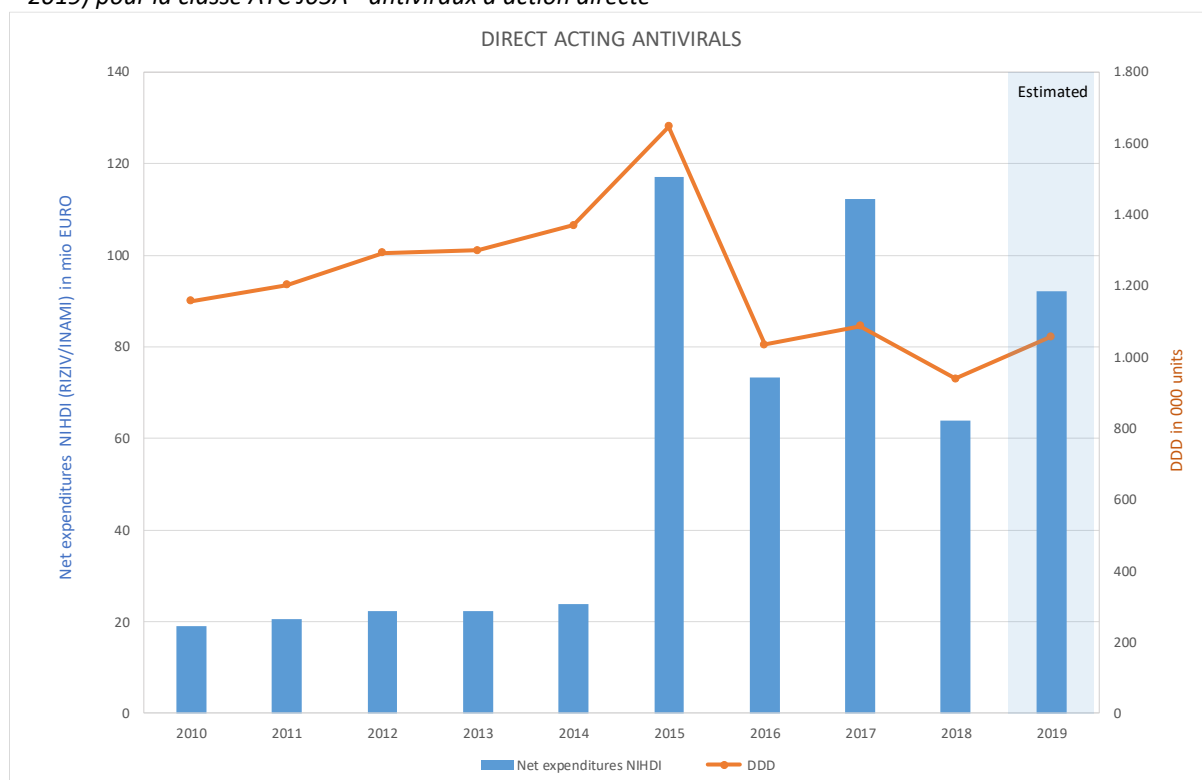


En ce qui concerne l'évolution des dépenses en officine publique pour les antiviraux à action directe de la classe ATC J05A, ce graphique indique les tendances telles que généralement abordées dans le résumé :

- Une augmentation du nombre de DDD et du nombre de patients traités (voir également la Figure 20)
- Un pic de dépenses en 2018 suivi d'une baisse des dépenses.

B) Hôpital

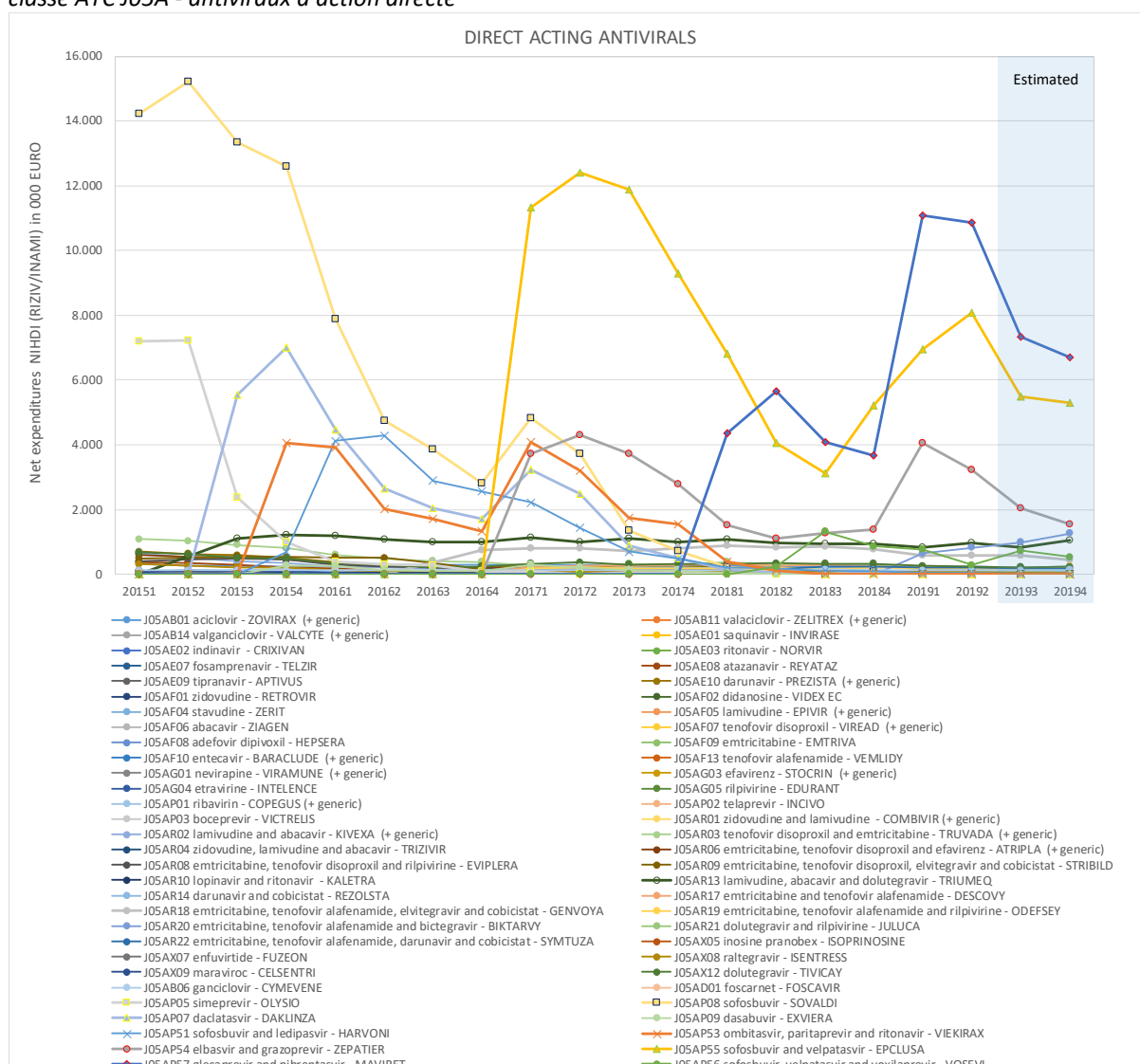
Figure 25 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (hôpital (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe



Les tendances observées pour les patients infectés par le VIH bénéficiant d'un traitement via l'officine publique (voir ci-dessus) s'appliquent également en hôpital.

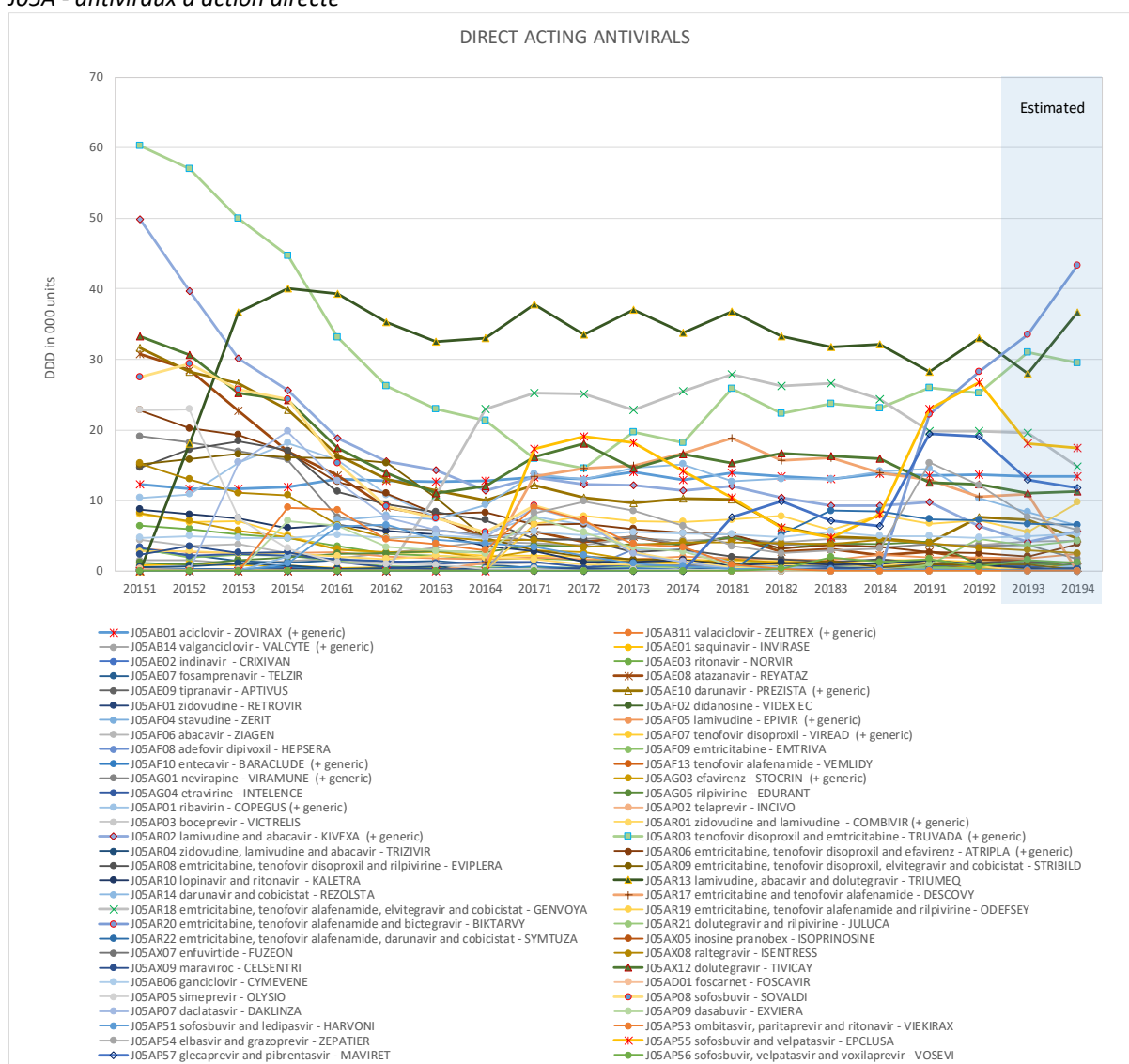
Toutefois, sur le graphique ci-dessus, l'aperçu de ces tendances est faussé par les traitements anti-hépatite C qui ont été prescrits et remboursés exclusivement en hôpital ces dernières années. Les antiviraux directs contre l'hépatite C - schémas sans interféron - sont remboursés depuis le 1^{er} janvier 2015, ce qui induit une augmentation du nombre de DDD et des dépenses. Le remboursement de ces médicaments a été élargi le 1^{er} janvier 2017 et à nouveau le 1^{er} janvier 2019. Un mouvement ondulatoire est donc visible sur le graphique ci-dessus.

Figure 26 : évolution des dépenses INAMI nettes trimestrielles (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe



Le mouvement ondulatoire dû à l'accès de plus en plus élargi à un traitement par un inhibiteur viral de l'hépatite C (en 2015, 2017 et 2019), visible sur le graphique précédent, est également perceptible ici. Toutefois, on peut distinguer un second mouvement, à savoir la courte durée de vie de ces inhibiteurs viraux sur le marché belge. Par exemple, la spécialité pharmaceutique Sovaldi®, le premier inhibiteur viral de l'hépatite C, a culminé en 2015-2016 pour chuter brutalement, mais pas à zéro, car cette spécialité est restée ancrée dans d'autres schémas thérapeutiques. Il y a d'abord eu l'émergence suivie du déclin des spécialités pharmaceutiques Olysio® et Daklinza®, puis l'émergence et le déclin des spécialités pharmaceutiques Viekirax® et Exviera®, puis la percée de la spécialité pharmaceutique Epclusa® (une spécialité contenant une association fixe, Sovaldi® étant l'un des composants) qui décline temporairement après la percée et enfin, il y a eu la percée de la spécialité pharmaceutique Maviret® et dans une moindre mesure celle de la spécialité pharmaceutique Zepatier®.

Figure 27 : évolution du nombre de DDD trimestriel (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC J05A - antiviraux à action directe



Sur le graphique ci-dessus, qui indique le nombre de DDD par trimestre en hôpital, on remarque que les inhibiteurs de l'hépatite C n'affichent pas le nombre de DDD le plus élevé. Seule la courbe de la spécialité pharmaceutique Eplusa® est visible au cours des mois de 2019.

Ce graphique présente essentiellement les tendances discutées relatives aux inhibiteurs du VIH, à savoir une diminution du nombre de DDD pour les spécialités pharmaceutiques Truvada® et Kivexa®, et une augmentation, mois après mois, du nombre de DDD pour les spécialités Triumec®, Genvoya® et Biktary®.

TOP 3 DES DÉPENSES INAMI EN HÔPITAL

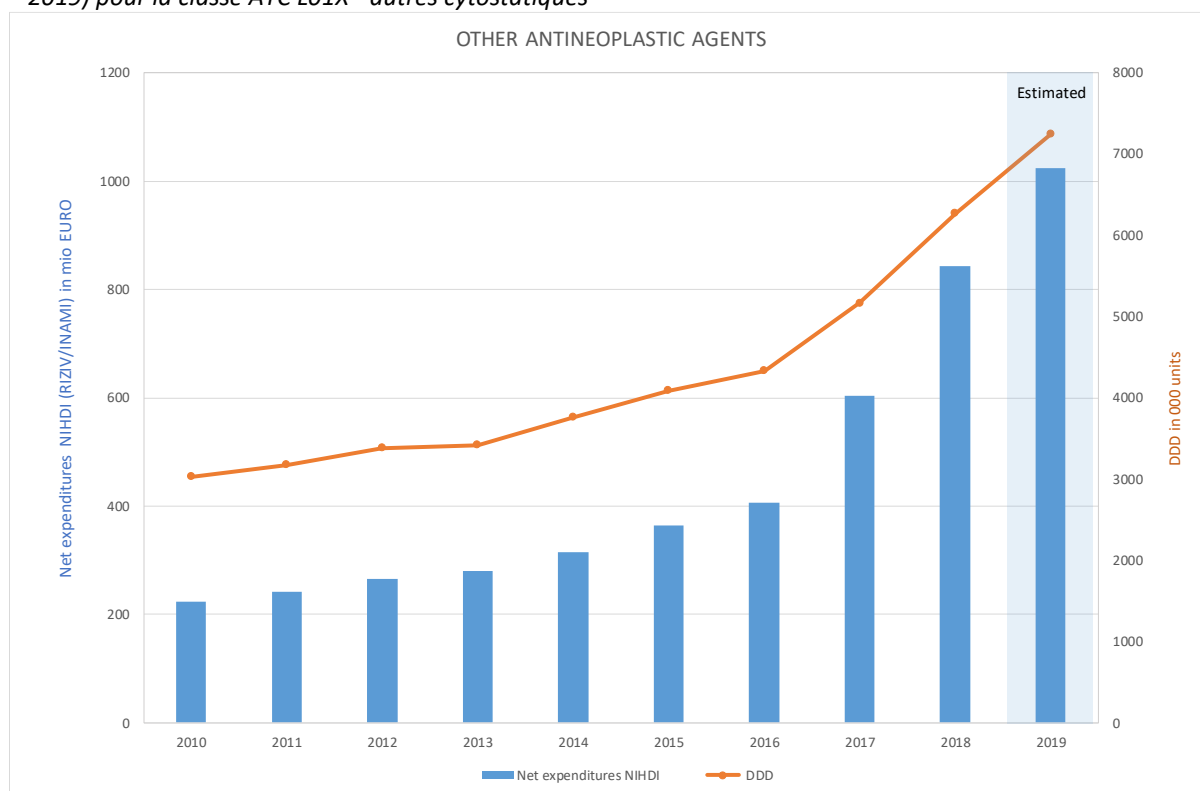
L01X – AUTRES CYTOSTATIQUES

Depuis de nombreuses années, on relève une augmentation notable des dépenses nettes et du nombre de DDD dans la classe ATC L01X. Il convient de noter que cette augmentation a fortement progressé depuis 2017, principalement en termes de dépenses nettes. Entre 2010 et 2016, les taux de croissance annuels étaient d'environ 10 %, mais au cours des dernières années, on a observé des taux de croissance bien plus élevés :

- 49 % en 2017 par rapport à 2016
- 40 % en 2018 par rapport à 2017
- 21 % en 2019 par rapport à 2018

Le fait que les dépenses nettes augmentent plus rapidement que la consommation en DDD est probablement dû au fait que cette classe contient principalement des médicaments innovants.

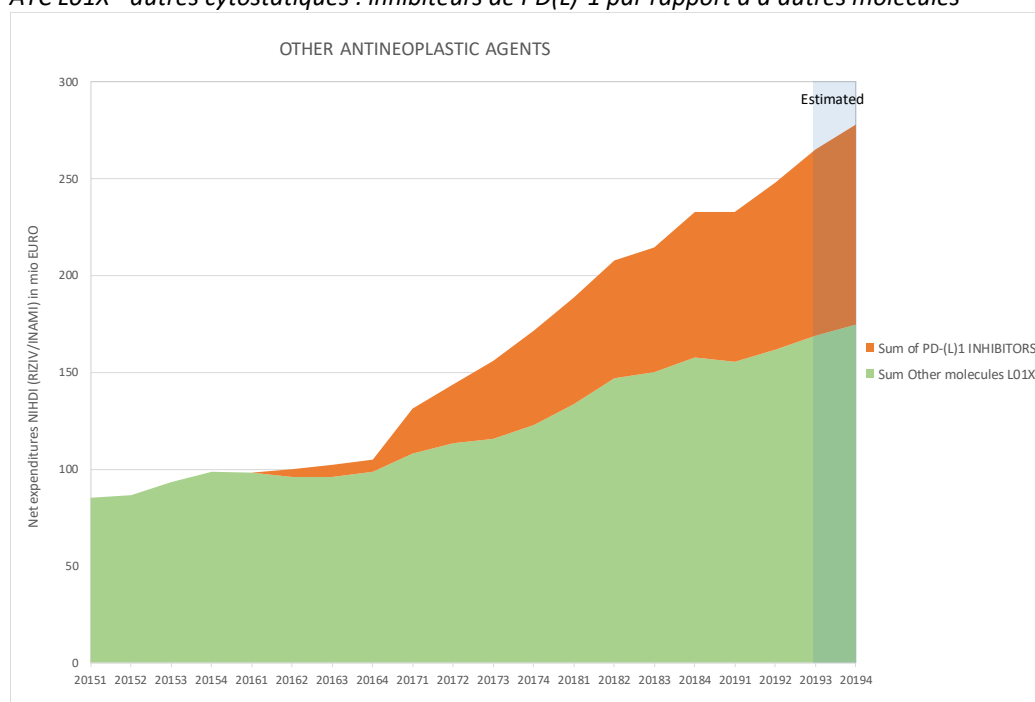
Figure 28 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (hôpital (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC L01X - autres cytostatiques



Ce qui frappe dans les dépenses nettes de l'INAMI pour les « autres cytostatiques » est qu'un certain nombre de nouvelles molécules sont arrivées sur le marché, qui sont responsables d'une part importante des dépenses.

On constate que 2 molécules, à savoir le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®), connaissent une forte croissance début 2017. Au deuxième trimestre 2016, les deux molécules étaient déjà inscrites dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, toutes deux dans l'indication « mélanome avancé chez les patients adultes ». Depuis début 2017, un nouveau système est en vigueur pour ces molécules, par lequel une nouvelle indication devient automatiquement une indication pouvant faire l'objet d'un remboursement dès que l'EMA (Agence européenne des médicaments) approuve l'enregistrement de cette indication. Cela garantit aux patients un accès plus rapide à leur traitement, car chaque nouvelle indication ne requière pas une procédure distincte auprès de la CRM (Commission de remboursement des médicaments). Ce système s'applique non seulement au nivolumab et au pembrolizumab, mais également à tous les inhibiteurs de PD(L)-1 inscrits dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. Aujourd'hui (octobre 2020), il existe 8 types de tumeurs pour lesquelles les inhibiteurs de PD(L)-1 peuvent faire l'objet d'un remboursement. De nombreux patients sont ainsi éligibles au traitement par l'une de ces molécules. Pour une vue d'ensemble des indications enregistrées par l'EMA, veuillez consulter le tableau de synthèse figurant à l'annexe 3 du présent rapport. Toutes ces spécialités sont temporairement inscrites au remboursement via une convention entre la firme concernée et l'INAMI. Il est important de souligner que les dépenses mentionnées ici sont basées sur le prix facial de ces médicaments. Les coûts réels pour l'INAMI sont confidentiels et doivent être calculés sur base des compensations établies par une convention entre la firme pharmaceutique concernée et l'INAMI.

Figure 29 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles (hôpital (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC L01X - autres cytostatiques : inhibiteurs de PD(L)-1 par rapport à d'autres molécules



Une autre molécule représentant une part importante des dépenses dans la classe ATC L01X est le palbociclib. La spécialité à base de palbociclib Ibrance® est remboursée depuis le 01/12/2017 pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs HER2-négatifs. Le palbociclib a été le premier desdits inhibiteurs CDK4/6 à être remboursé en Belgique, tandis que deux autres molécules sont aujourd'hui remboursées dans la même indication : ribociclib ou Kisqali® et abemaciclib ou Verzenios®. En Belgique, le cancer du sein est la tumeur la plus courante chez les femmes et un peu plus de 2.300 patientes ont bénéficié d'un remboursement de leur inhibiteur de CDK4/6 en 2018.

Une quatrième molécule ayant affiché une croissance notable au cours des dernières années est le daratumumab (Darzalex®). À la base, Darzalex® était remboursé exclusivement en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels le traitement antérieur incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, et dont la maladie avait progressé lors du dernier traitement, et ce, depuis le 1^{er} mars 2017. Le 1^{er} mars 2018, une extension des indications remboursables est entrée en vigueur pour Darzalex®, induisant une nouvelle augmentation des dépenses. Depuis cette date, cette spécialité est également remboursable en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement de patients adultes atteints de myélome multiple qui ont déjà reçu au moins 1 traitement.

Comme le nivolumab et le pembrolizumab, ces deux dernières molécules sont également inscrites temporairement sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, sur base d'une convention entre la firme et l'INAMI. Cela s'applique, en outre, à toutes les spécialités faisant partie du top 10 des dépenses nettes pour la classe ATC L01X, à l'exception de Herceptin®, Mabthera® et de certaines indications d'Avastin®.

Jusqu'en 2016, Herceptin® (trastuzumab) représentait la majorité des dépenses consacrées aux « autres cytostatiques » en hôpital. On constate que les dépenses pour Herceptin® sont aujourd'hui largement dépassées par celles des molécules susmentionnées. Herceptin® a subi diverses baisses de prix au cours des dernières années :

- Le 01/01/2018 : application de la mesure « vieux médicaments » du fait du remboursement d'Herceptin® depuis 15 ans. Le prix ex-usine a alors baissé de 2,41 %.
- Le 01/01/2019 : application du « biocliff » du fait de la disponibilité effective d'un biosimilaire sur le marché, entraînant une réduction de 15% du prix ex-usine.

Figure 30 : évolution des dépenses INAMI nettes trimestrielles (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC L01X - autres cytostatiques - Top 10

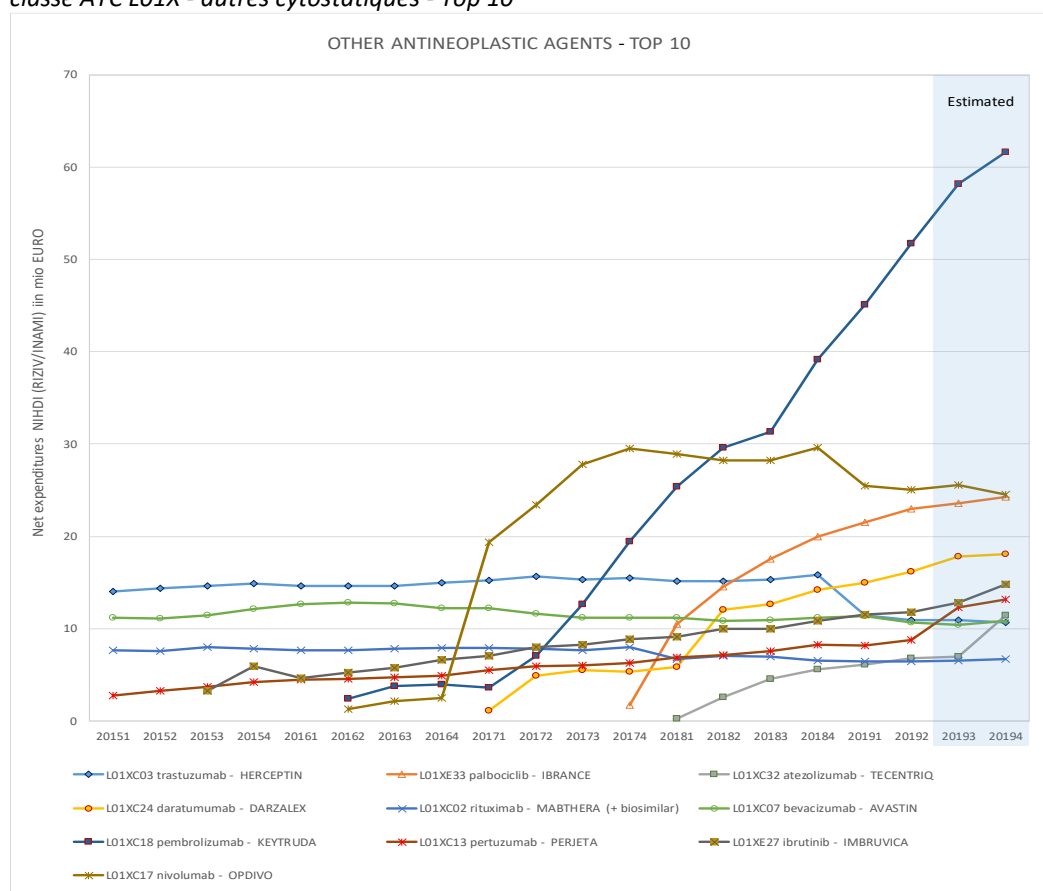
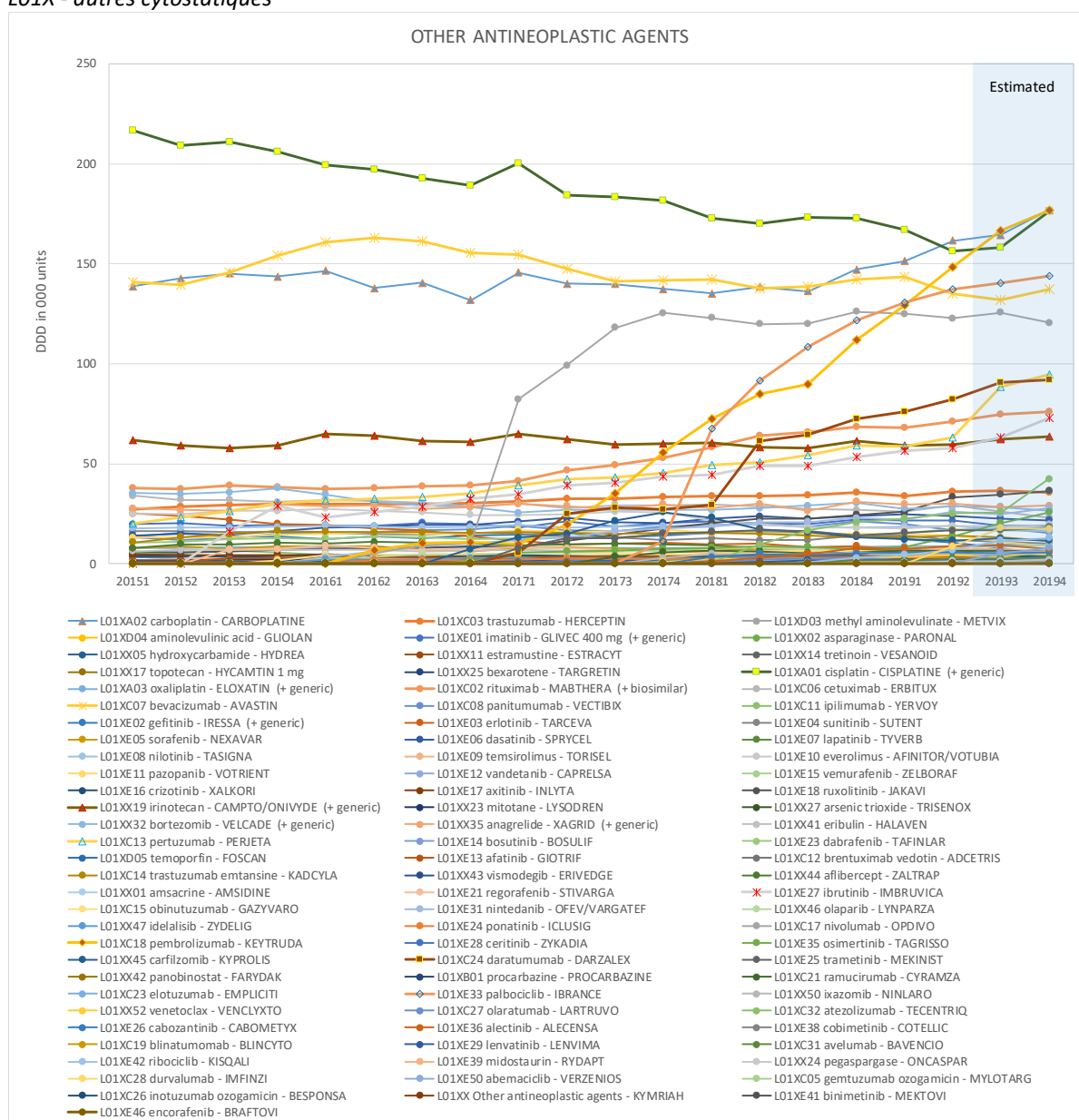


Figure 31 : évolution du nombre de DDD trimestriel (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC L01X - autres cytostatiques

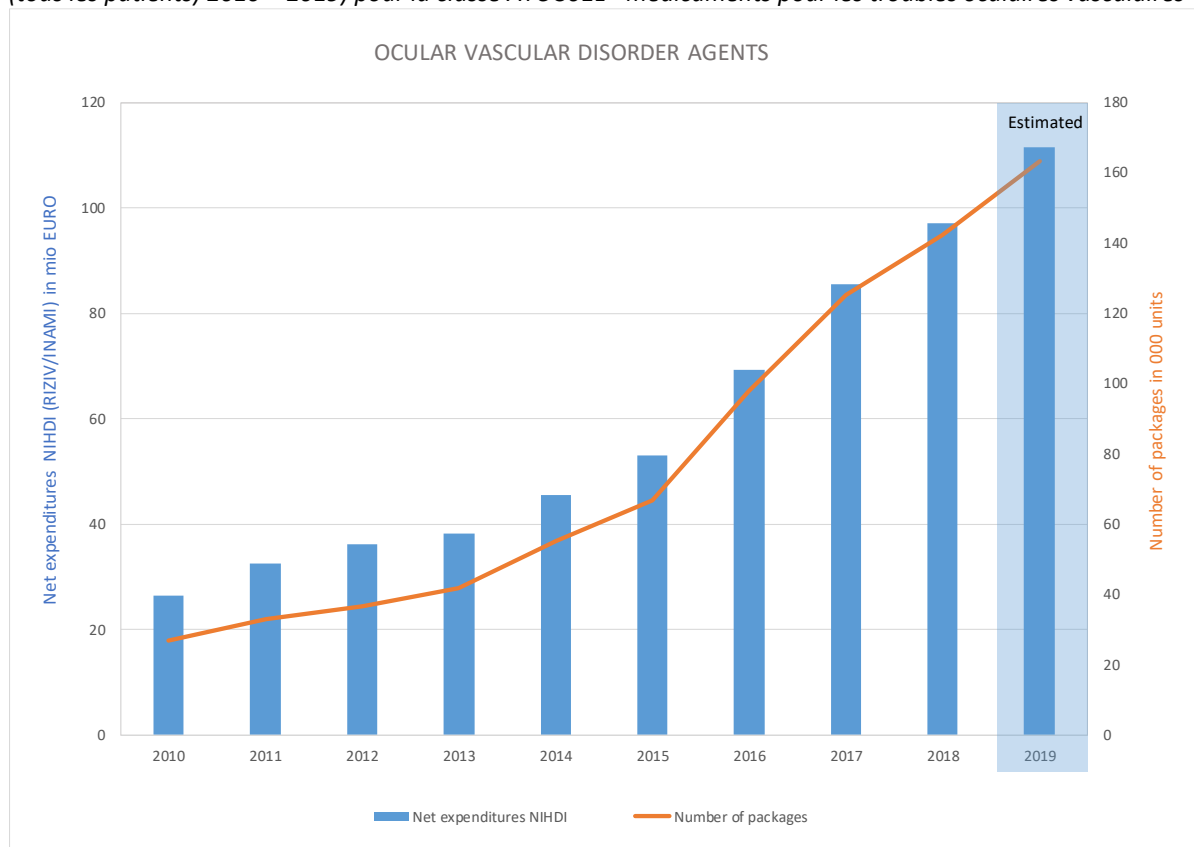


Pour une analyse détaillée, veuillez vous consulter la page 19 – L04A – immunosuppresseurs.

S01L - MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES TROUBLES VASCULAIRES OCULAIRES (Agents contre les désordres vasculaires oculaires)

Sous le code ATC S01LA (« agents antinéovascularisation ») on retrouve principalement 2 médicaments biologiques antagonistes du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF : *vascular endothelial growth factors*) : le ranibizumab (Lucentis®, remboursé depuis 2007), et l'aflibercept (Eylea®, remboursé depuis 2013). La première indication remboursable pour ces produits était la dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme choroïdienne néovasculaire, dite « humide »).

Figure 32 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de conditionnements (milieu hospitalier (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC S01L - médicaments pour les troubles oculaires vasculaires



L'OMS n'a pas défini de DDD pour ces produits. Chaque injection intraoculaire nécessite un conditionnement (une ampoule injectable ou un stylo prérempli).

Les éléments suivants contribuent à expliquer l'augmentation de l'utilisation de ces molécules ces dernières années :

- Ajout progressif de nouvelles indications remboursables au cours du temps : (par ordre chronologique) œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine, œdème maculaire diabétique, œdème maculaire consécutif à une occlusion de branche veineuse rétinienne, baisse d'acuité visuelle due à la forme choroïdienne néovasculaire.
- Les indications de traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge donnant droit au remboursement ont été élargies en 2014 ; en 2016, les limites imposées par l'assurance maladie quant au nombre d'injections remboursables et la durée de traitement ont été supprimées.

En ce qui concerne l'évolution des dépenses, on notera différentes baisses de prix liées à l'élargissement des indications remboursables. Depuis 2016, Eylea® et Lucentis® font l'objet d'un remboursement temporaire par l'assurance dans le cadre d'une convention entre l'INAMI et les firmes qui les commercialisent. Les dépenses de l'assurance présentées prennent en compte le prix ex-usine « facial » d'un flacon injectable (dose correspondant à une seule injection), qui est le même pour les 2 produits, soit 647€. Ces dépenses sont surestimées car elles ne tiennent pas compte des reversements confidentiels effectués par les firmes dans le cadre de ces conventions.

Les graphiques suivants montrent la répartition par produit (dépenses et nombre d'unités consommées).

Figure 33 : évolution des dépenses INAMI nettes trimestrielles (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC S01L - médicaments pour les troubles vasculaires oculaires

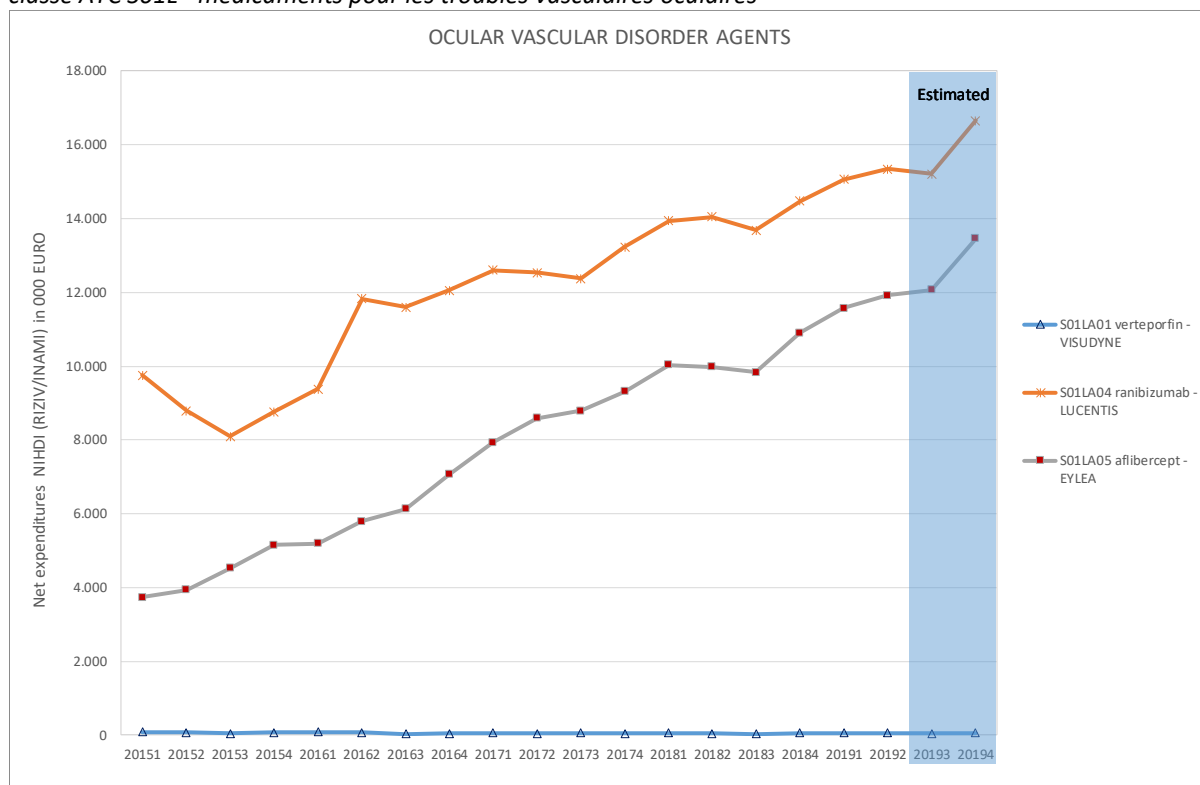
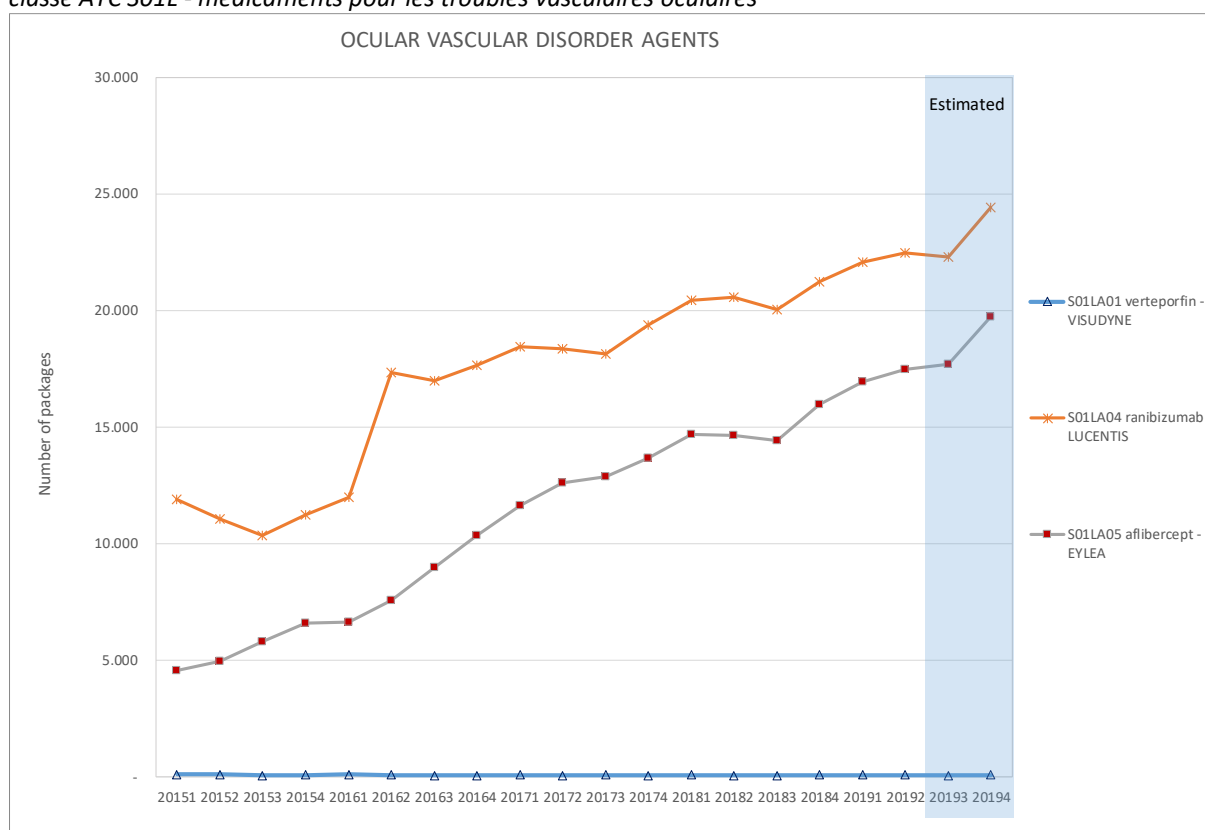


Figure 34 : évolution du nombre de conditionnements trimestriel (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC S01L - médicaments pour les troubles vasculaires oculaires



Autres groupes présentant des évolutions importantes

A10 – MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

Figure 35 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles (officine publique 2010 - 2019) pour la classe ATC A10 – médicaments antidiabétiques

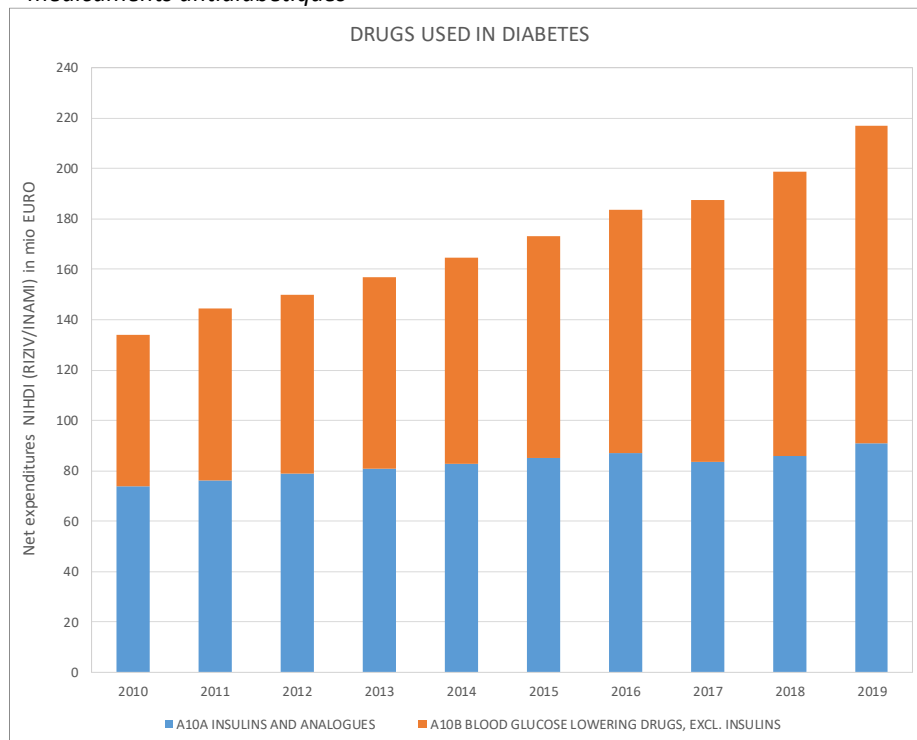
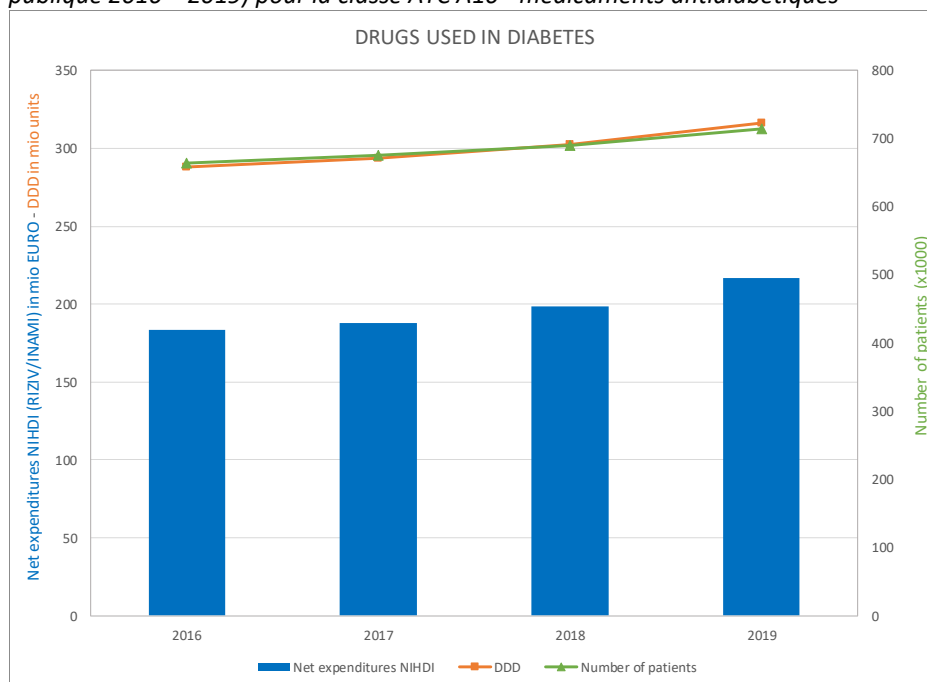


Figure 36 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A10 - médicaments antidiabétiques



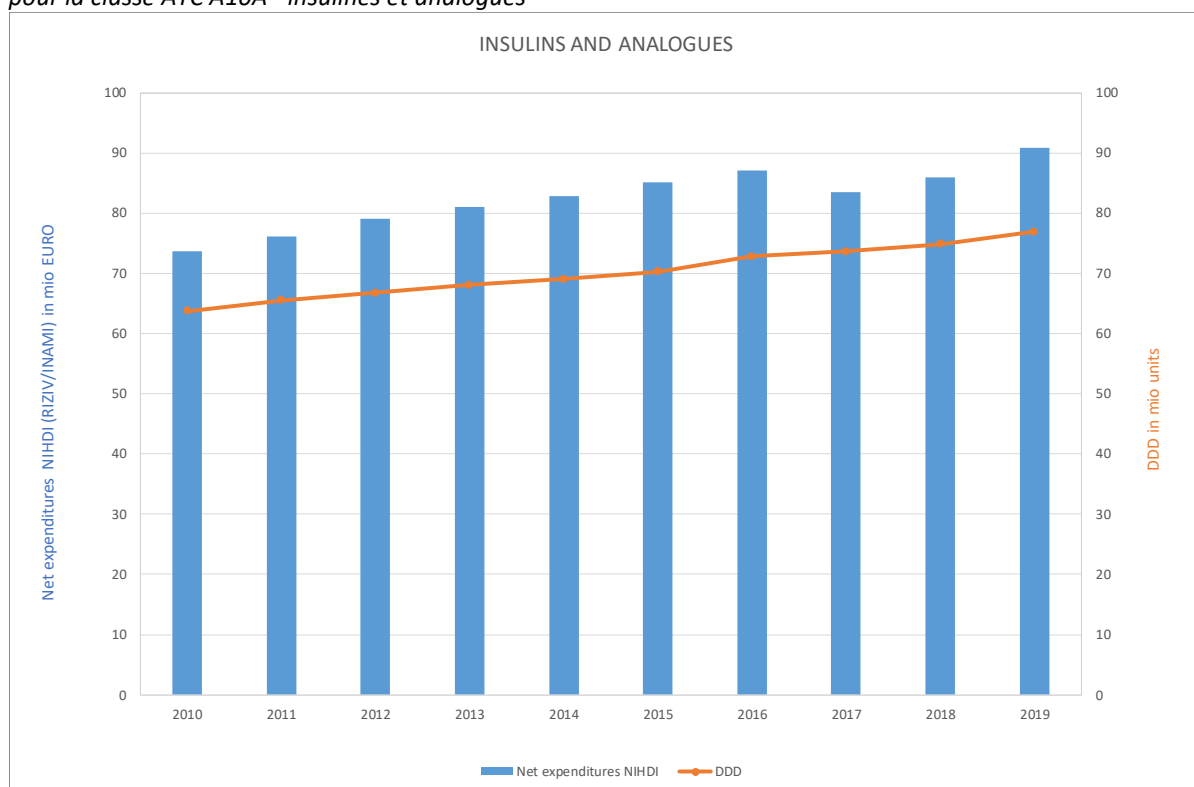
L'augmentation globale des dépenses pour les antidiabétiques va de pair avec l'augmentation du nombre de patients mais s'explique aussi par l'utilisation de médicaments plus chers, de la classe des incrétinomimétiques ou des gliflozines, par exemple.

Les dépenses INAMI nettes pour les insulines et analogues d'insulines diminuent légèrement entre 2016 et 2017 mais continuent ensuite d'augmenter de façon modérée et constante. L'arrivée de concurrents moins coûteux pour les analogues insuliniques à longue durée d'action (insuline glargine et insuline aspartate notamment) peut expliquer cette diminution.

L'augmentation des dépenses INAMI nettes est plus importante pour les traitements oraux et les incrétinomimétiques, il faut cependant remarquer que les spécialités de la classe des gliflozines sont toutes inscrites au remboursement de façon temporaire via des conventions. Les dépenses nettes réelles sont donc inférieures à ce qui est représenté sur le graphique.

INSULINES ET ANALOGUES (A10A)

Figure 37 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC A10A - insulines et analogues



La Commission de remboursement des médicaments avait estimé en 2016 et en 2017 que l'arrivée de concurrents pour l'insuline glargine et l'insuline aspartate, respectivement, allait mener à des économies, ce qui se vérifie sur le graphique ci-dessus.

Figure 38 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC A10A - insulines et analogues

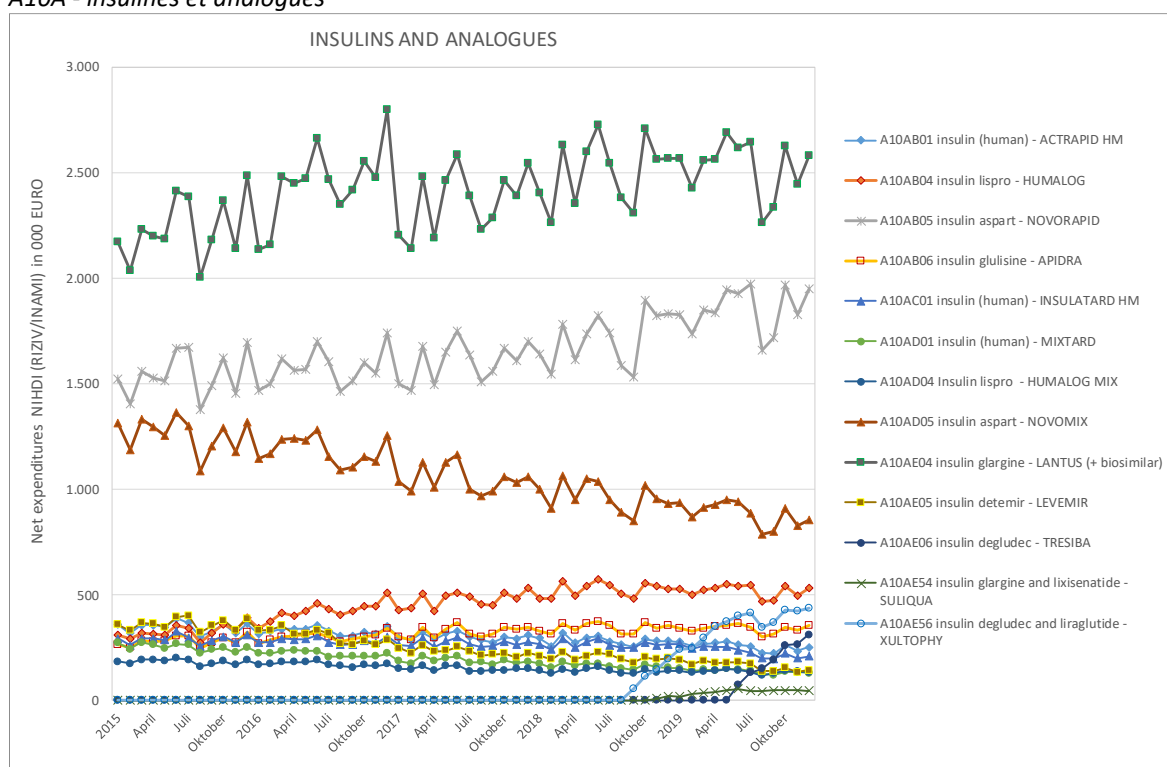


Figure 39 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC A10A - insulines et analogues

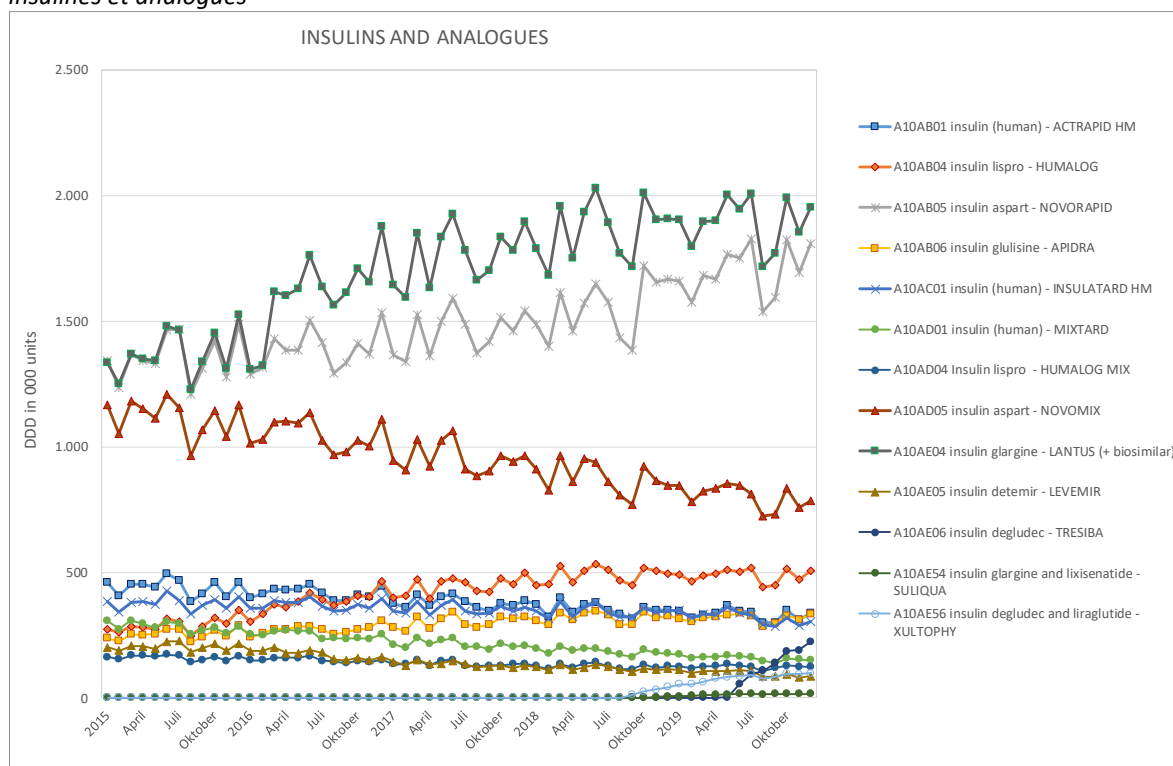
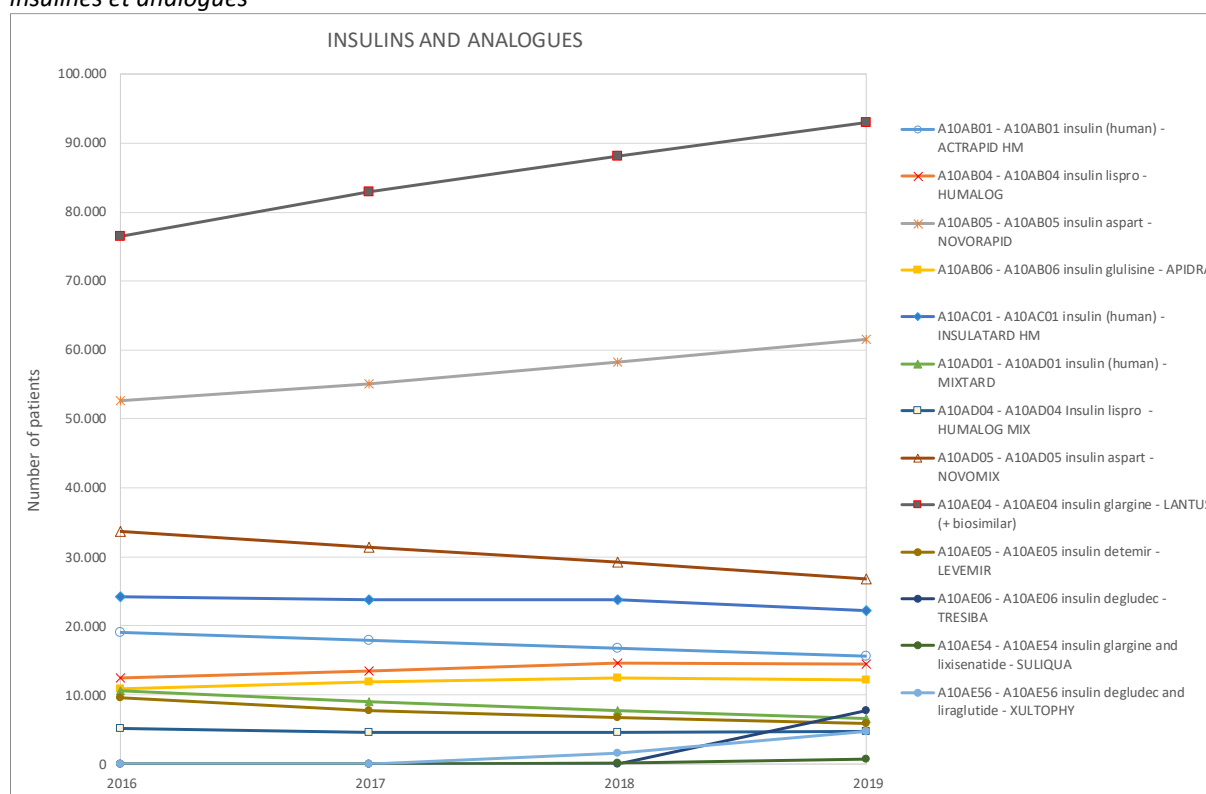


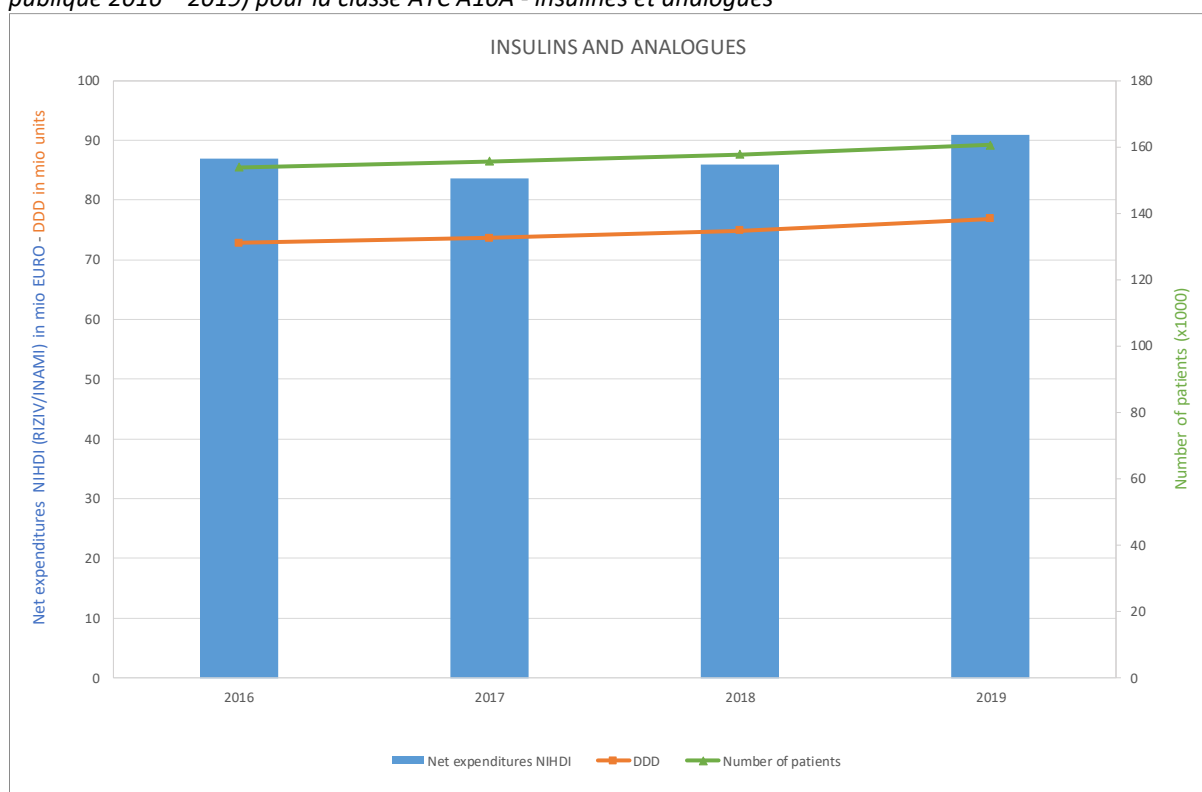
Figure 40 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A10A - insulines et analogues



Les 3 tableaux précédents montrent une diminution de l'utilisation de l'insuline prémixée (Novomix®, par exemple).

3 nouvelles spécialités sont remboursées depuis le précédent rapport MORSE (Rapport 2018, données 2016): Tresiba® (insuline dégludec), Suliqua® (association d'insuline glargine et d'un incrétinomimétique) et Xultophy® (association d'insuline dégludec et d'un incrétinomimétique).

Figure 41 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A10A - insulines et analogues



ANTIDIABÉTIQUES (NON-INSULINES) (A10B)

On remarque sur le graphique ci-dessous que les dépenses INAMI nettes pour les traitements oraux et les incrétinomimétiques sont en croissance continue depuis 2010. Il montre aussi que le coût par DDD augmente fortement depuis 2014, ce qui peut s'expliquer par l'arrivée de médicaments plus chers, de la classe des incrétinomimétiques ou des gliflozines, par exemple. Il faut noter pour les gliflozines que toutes les spécialités sont inscrites au remboursement de façon temporaire via des conventions. Les dépenses nettes réelles sont donc inférieures à ce qui est représenté sur le graphique.

Figure 42 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC A10B - médicaments diminuant le glucose sanguin, à l'exception des insulines

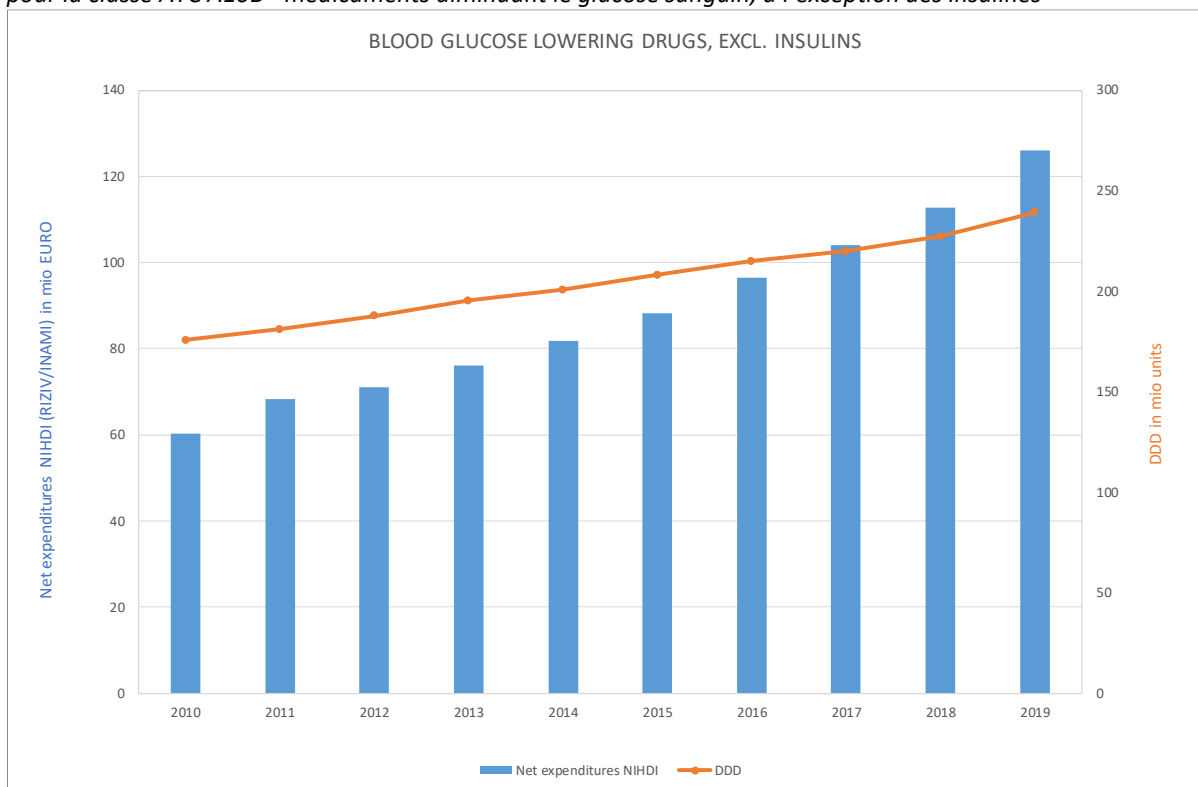
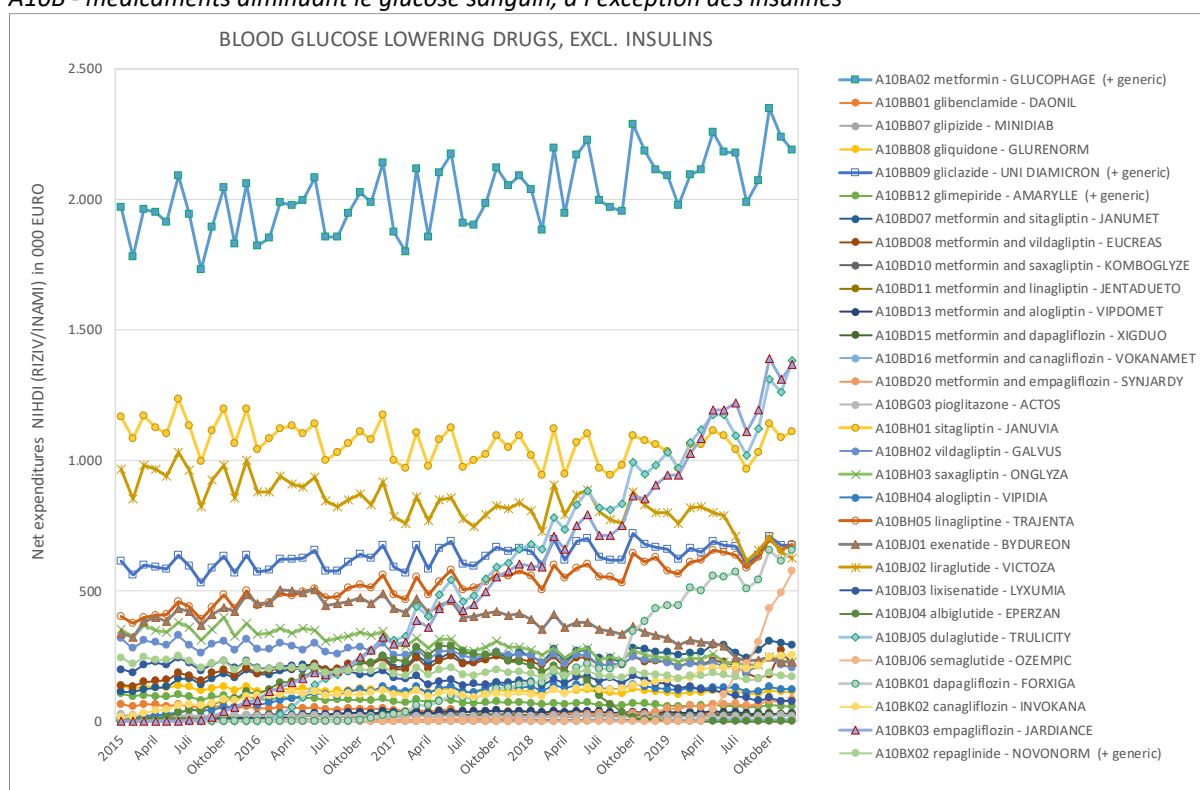


Figure 43 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC A10B - médicaments diminuant le glucose sanguin, à l'exception des insulines



Le graphique ci-dessus montre bien la croissance rapide des dépenses pour les médicaments à base de gliflozines (Forxiga® & Jardiance®, par exemple), jusqu'à dépasser le coût de certains incrétinomimétiques. On observe aussi une augmentation des dépenses pour ces derniers sauf pour Victoza® (au profit d'Ozempic®, probablement). Les incrétinomimétiques ont vu leur prix diminuer de 10% suite à la révision de groupe « diabète », depuis le 1^{er} juillet 2019 : une diminution des dépenses devrait donc apparaître dans un prochain exercice.

Figure 44 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC A10B - médicaments diminuant le glucose sanguin, à l'exception des insulines

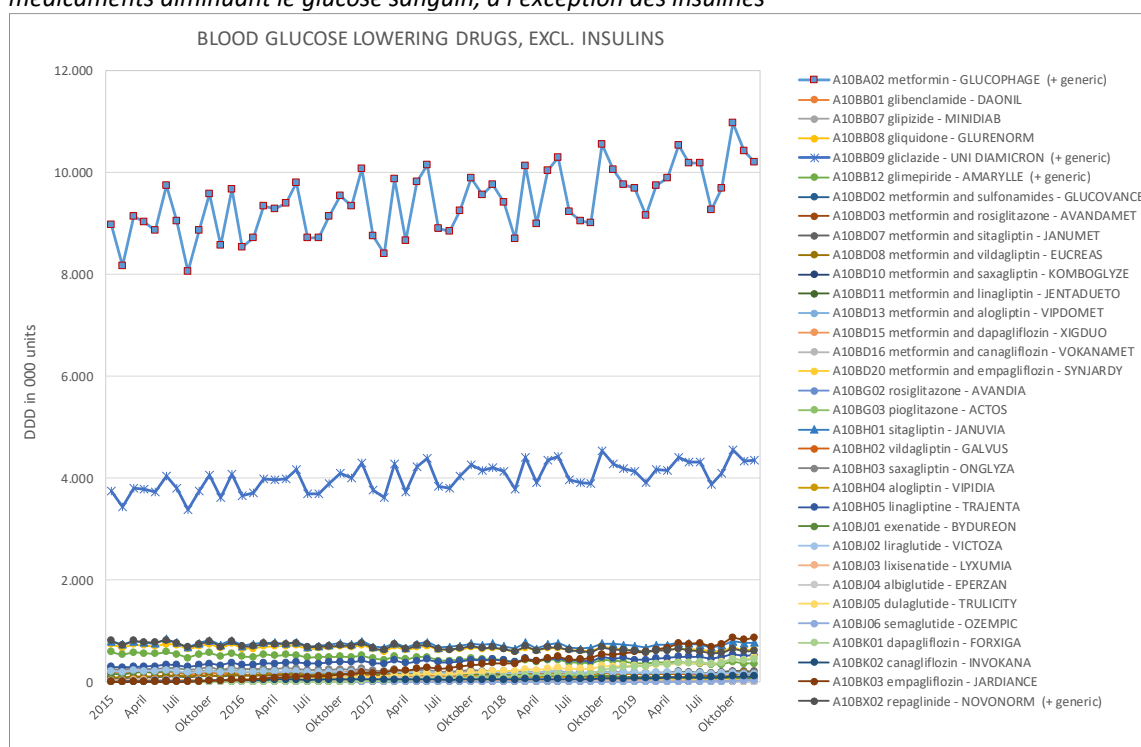
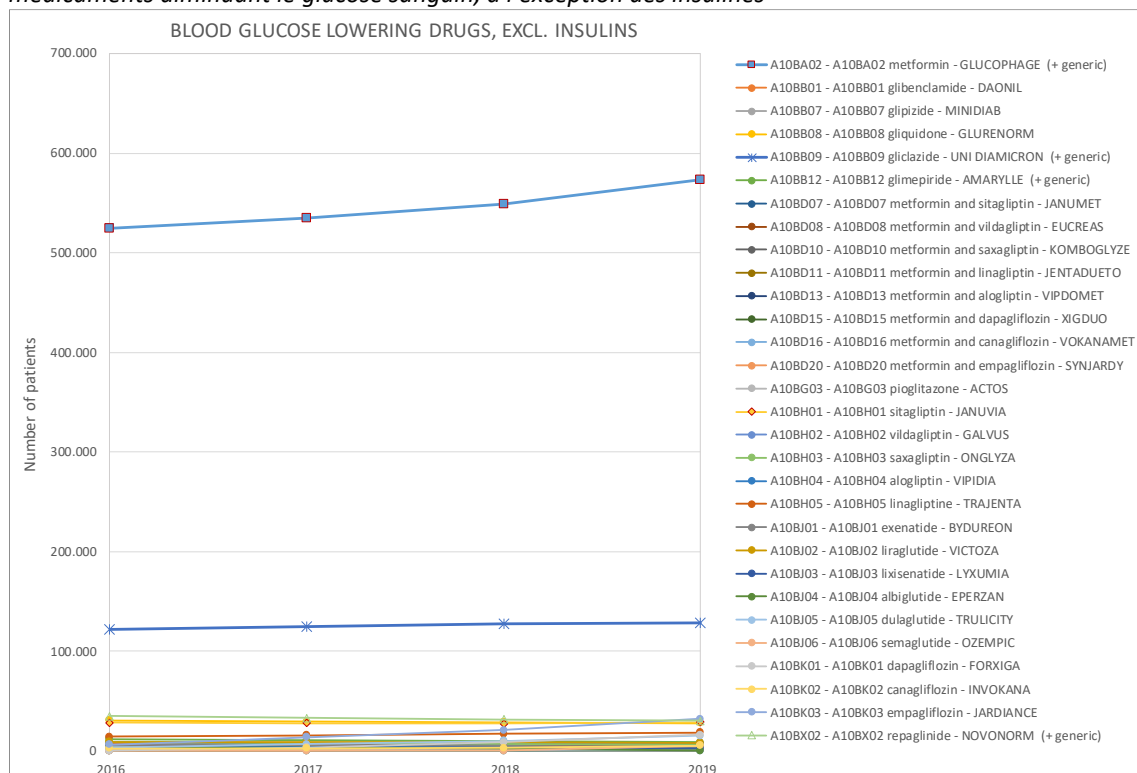
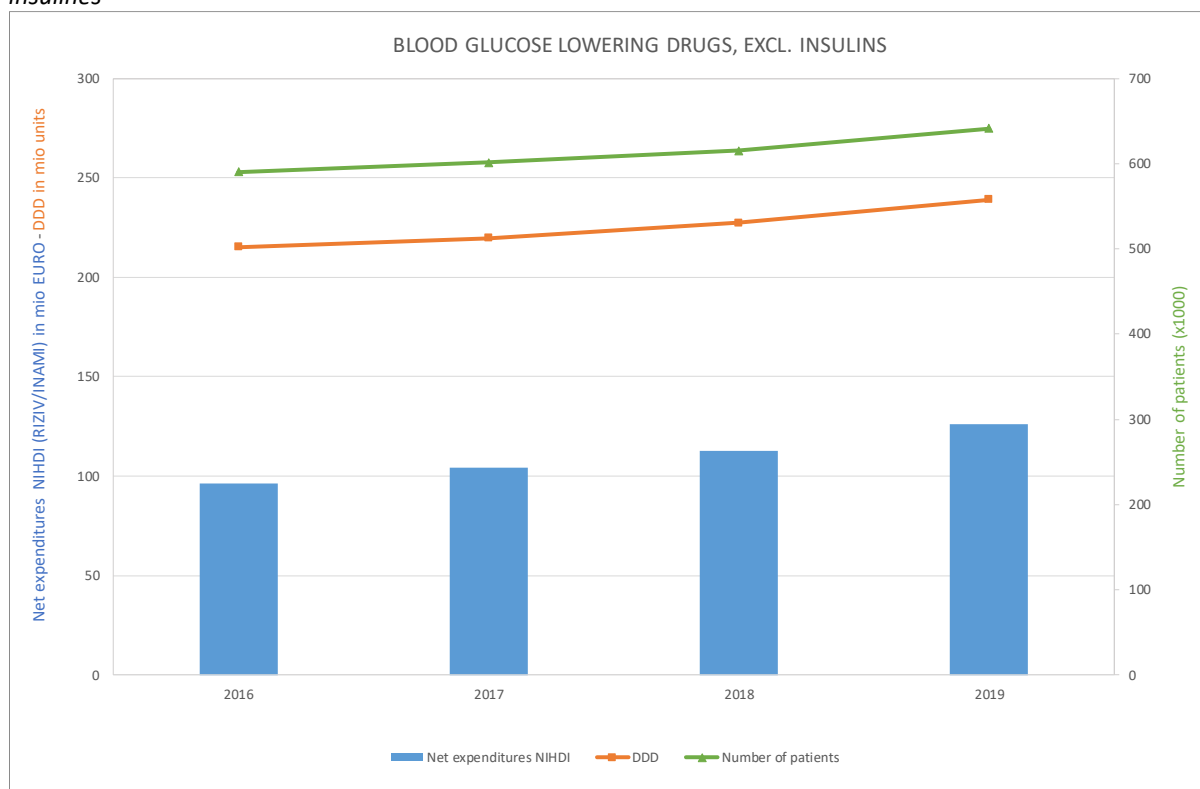


Figure 45 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A10B - médicaments diminuant le glucose sanguin, à l'exception des insulines



Les 2 derniers graphiques (fig. 44 et 45) montrent que la metformine reste la molécule la plus utilisée, avec plus de 572.000 patients par an. Vient ensuite la classe des sulphonylurées, avec environ 165.000 patients par an, chiffre assez stable ces 10 dernières années. La croissance des spécialités à base de gliflozines est peut-être moins visible ici mais elle concerne tout de même environ 50.000 patients par an.

Figure 46 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A10B - médicaments diminuant le glucose sanguin, à l'exception des insulines



GÉNÉRALITÉS

(CBIP) Dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) on utilise surtout :

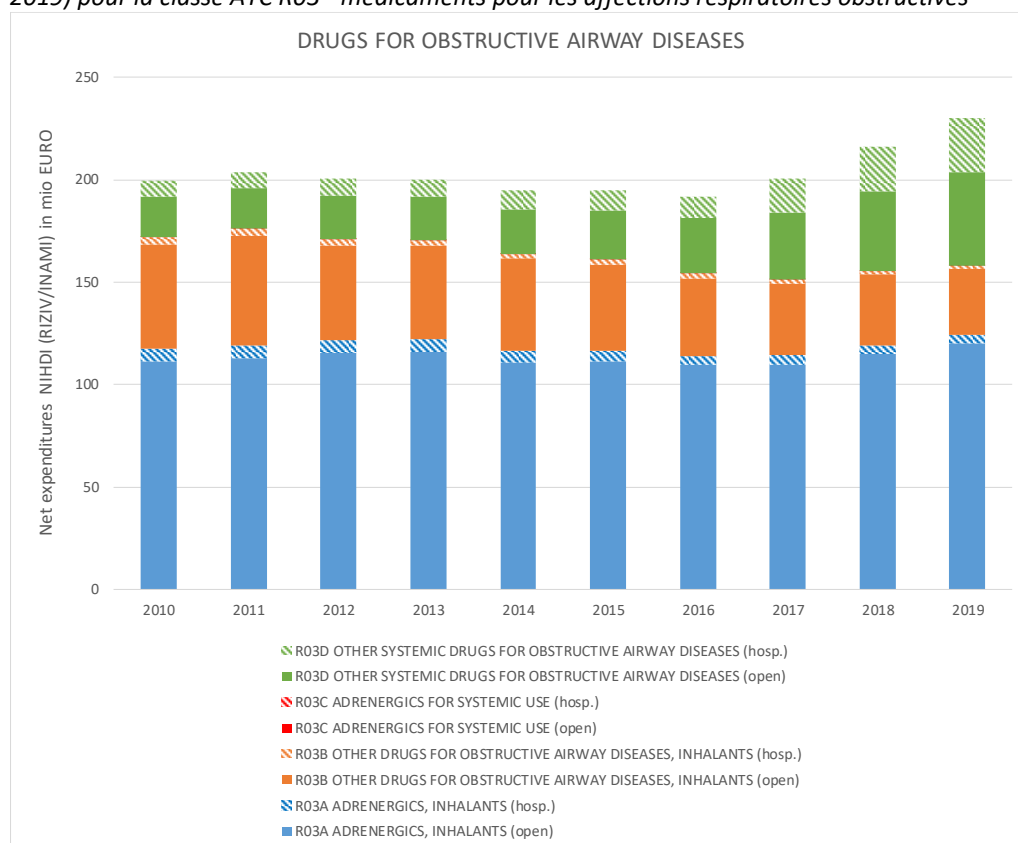
- des $\beta 2$ -mimétiques (syn. $\beta 2$ -agonistes) inhalés de courte ou longue durée d'action (*short/long acting $\beta 2$ agonist : SABA et LABA*)
- des anticholinergiques (syn. parasympatholytiques ou antagonistes des récepteurs muscariniques) inhalés de courte ou longue durée d'action (*short/long acting muscarinic agonists : SAMA et LAMA*)
- des corticostéroïdes inhalés (*inhaled corticosteroids : ICS*)
- des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (uniquement dans l'asthme).

Ont une place plus limitée :

- la théophylline
- l'acide cromoglicique (uniquement dans l'asthme ; n'est plus disponible en Belgique depuis 2019)
- les anticorps monoclonaux (Mab) utilisés dans l'asthme.

L'évolution des dépenses de la classe ATC R03 (par niveau ATC4) est présentée dans la Figure 47

Figure 47 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles (officine publique **et** hôpital (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC R03 - médicaments pour les affections respiratoires obstructives



Dans le graphique ci-dessus, les dépenses liées à la classe ATC R03C n'apparaissent pas car les montants sont limités (30.767 € en 2019).

La grande majorité des médicaments de la classe ATC R03 est délivrée en officine publique, à l'exception des anticorps monoclonaux (classe ATC R03DX). Le nombre de patients (1.546.130 patients uniques, officine publique, 2019) est resté relativement stable ces dernières années, ainsi que, de manière générale, le prix des médicaments inhalés.

L'évolution la plus remarquable observée ces dernières années concerne l'augmentation de l'utilisation et des dépenses liées aux anticorps monoclonaux. Pour ces médicaments (injectables), 45% des dépenses en 2019 provenaient des pharmacies hospitalières qui délivrent ces médicaments essentiellement à des patients ambulants.

L'évolution des dépenses par classe pharmacologique est illustrée dans le Tableau 16.

Tableau 16 : dépenses annuelles nettes pour l'INAMI (officine publique) pour les médicaments pour les affections respiratoires obstructives (classe ATC R03) , par classe pharmacologique: comparaisons 2010 – 2019

	2010		2019			
	Dépenses (€)	%	Dépenses (€)	%	Patients uniques	
Antagonistes des leucotriènes	16.756.604	9%	13.440.951	7%	159.344	10%
ICS	17.570.273	10%	15.743.897	8%	455.002	29%
ICS/LABA	88.370.804	48%	76.158.370	39%	721.396	47%
ICS/LABA/LAMA-		0%	6.906.972	3%	13.461	1%
LABA	4.245.857	2%	5.673.896	3%	40.425	3%
LAMA	28.389.205	16%	12.915.591	7%	55.405	4%
LAMA/LABA		0%	13.865.348	7%	32.469	2%
Anticorps monoclonaux	2.102.714	1%	31.766.702	16%	3.983	0,3%
Autres	1.671.490	1%	595.392	0%	19.227	1%
SABA	4.848.874	3%	5.192.761	3%	400.315	26%
SABA/ SAMA	13.933.948	8%	12.132.320	6%	309.989	20%
SAMA	4.390.404	2%	3.206.881	2%	247.250	16%
TOTAL	182.280.172	100%	197.599.082	100%	1.546.130	100%

Antagonistes des leucotriènes (ATC R03DC03)

ICS : corticostéroïdes inhalés, (R03BA)

LABA : β_2 -mimétiques inhalés de longue durée d'action (R03AC12, 13, 18, 19)

LAMA: anticholinergiques inhalés de longue durée d'action (R03BB04, 05, 06, 07)

SABA: β_2 -mimétiques inhalés de courte durée d'action (R03AC02, 03, 04)

SAMA: anticholinergiques inhalés de courte durée d'action (R03AL01, 02)

Anticorps monoclonaux (R03DX). Les dépenses en officine publique représentent 55% du total.

Associations fixes :

ICS/LABA (ATC R03AK)

ICS/LABA/LAMA (ATC R03AL08, 09)

SABA/SAMA (ATC R03AL01, 02)

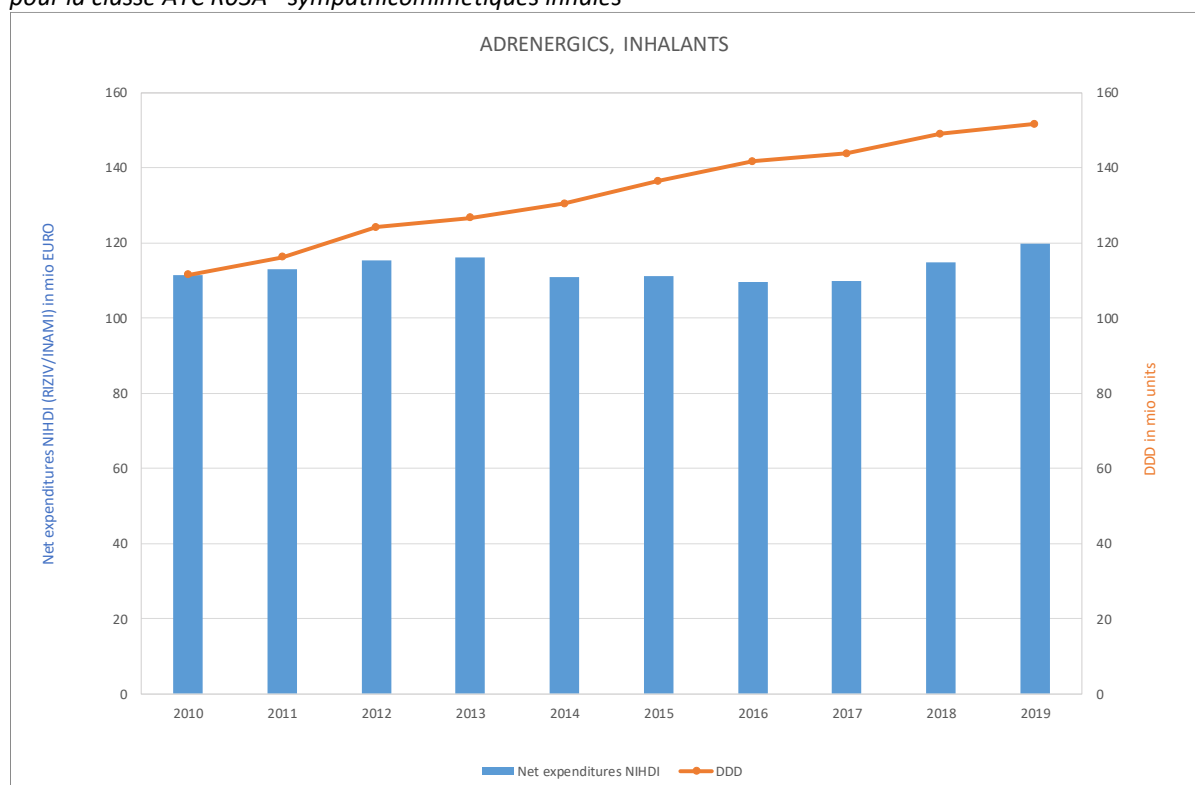
LABA/LAMA : (ATC R03AL03, 04, 05, 06)

Les combinaisons fixes LABA/LAMA sont admises au remboursement depuis 2014, les associations fixes ICS/LABA/LAMA depuis 2018.

En 2019, le total des dépenses (officine publique et hôpital) pour les anticorps monoclonaux (classe ATC R03DX) était de plus de 58 millions d'euros. (NB : ces dépenses incluent les dépenses pour l'omalizumab dans le traitement de l'urticaire ; en 2017, les dépenses dans cette indication étaient estimées à 5.000.000 d'euros, sur base de l'étude Xolair³)

³ Verhamme, K., Lucet,C., Van Meerhaeghe,A., Brusselle,G., Lambert,ML. Real life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium, European Respiratory Journal open research, November 25th 2019; 5 (4)

Figure 48 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC R03A - sympathicomimétiques inhalés

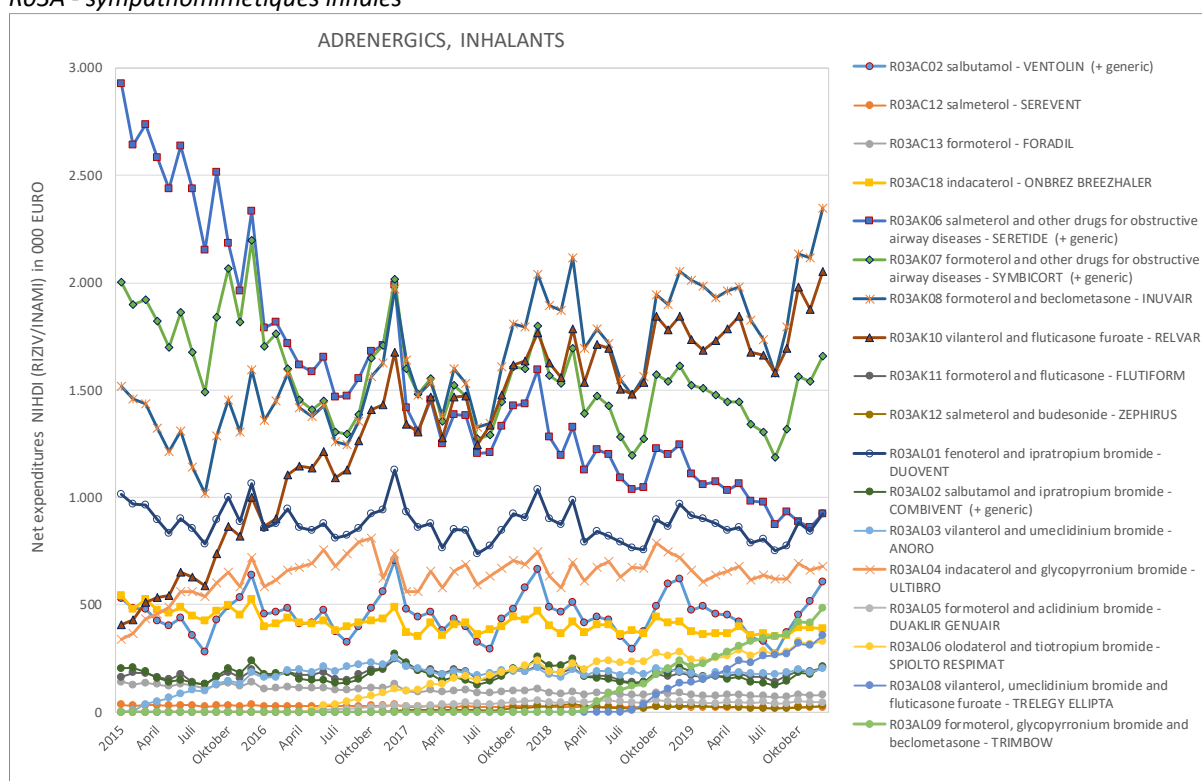


Les médicaments de la classe ATC R03A comprennent les β 2-mimétiques inhalés à courte et longue durée d'action, ainsi que les associations fixes (en inhalation) dans lesquelles les β 2-mimétiques sont associés à des corticostéroïdes (ICS/LABA), et à des anticholinergiques inhalés (ICS/LABA/LAMA). Ce sont les médicaments les plus utilisés pour les maladies obstructives des voies respiratoires.

NB : l'OMS n'a pas défini de DDD pour les ICS/LABA. Ce sont les doses journalières telles que reprises dans la notice qui sont indiquées ici.

Au total, en 2019, 1.225.100 patients ont pris un médicament de la classe ATC R03A (délivré en officine publique) - un chiffre stable par rapport aux 3 années précédentes. Une augmentation du nombre moyen de doses d'ICS/LABA par patient et par an contribue à expliquer l'augmentation observée du nombre total de doses délivrées. Le coût moyen par dose d'ICS/LABA a diminué ces dernières années, les dépenses totales dans cette classe sont donc relativement stables.

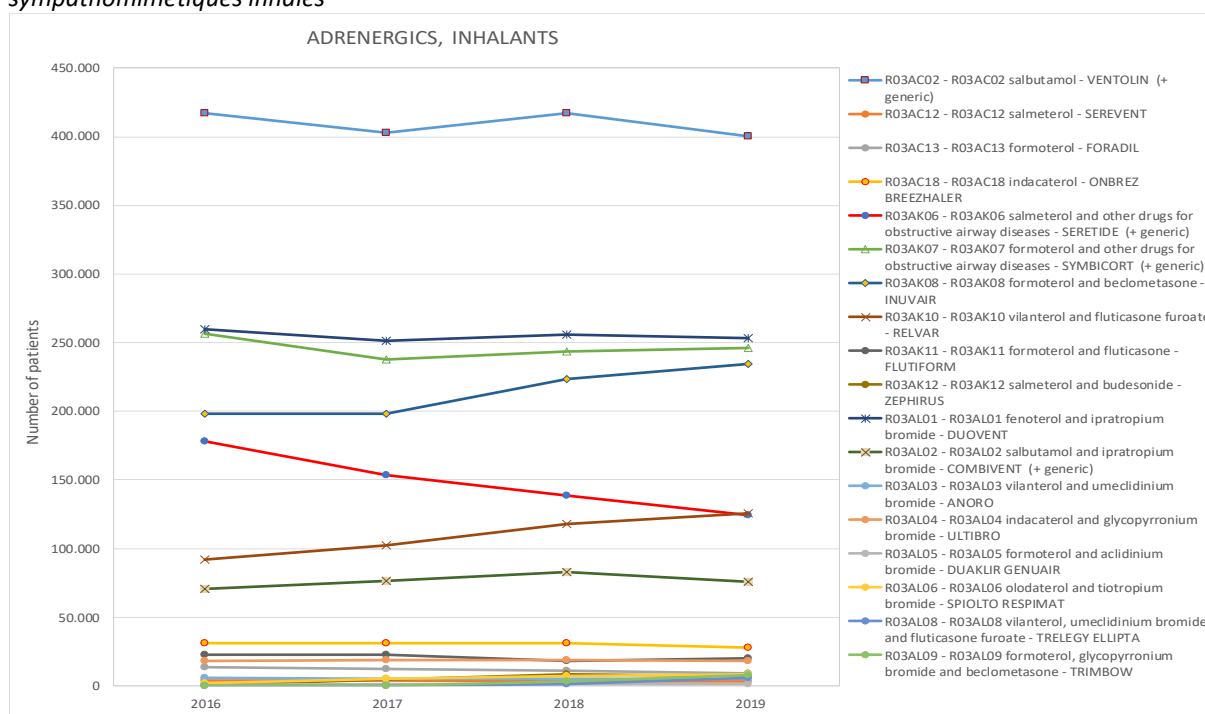
Figure 49 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC R03A - sympathomimétiques inhalés



Le “top 3 des dépenses” dans les médicaments de classe ATC R03A est lié à des associations fixes de corticostéroïdes inhalés et de bêtamimétiques à longue durée d’action (ICS/LABA, R03AK).

Les trithérapies (ICS/LABA/LAMA, Trelegy® et Trimbow®) sont remboursées depuis 2018.

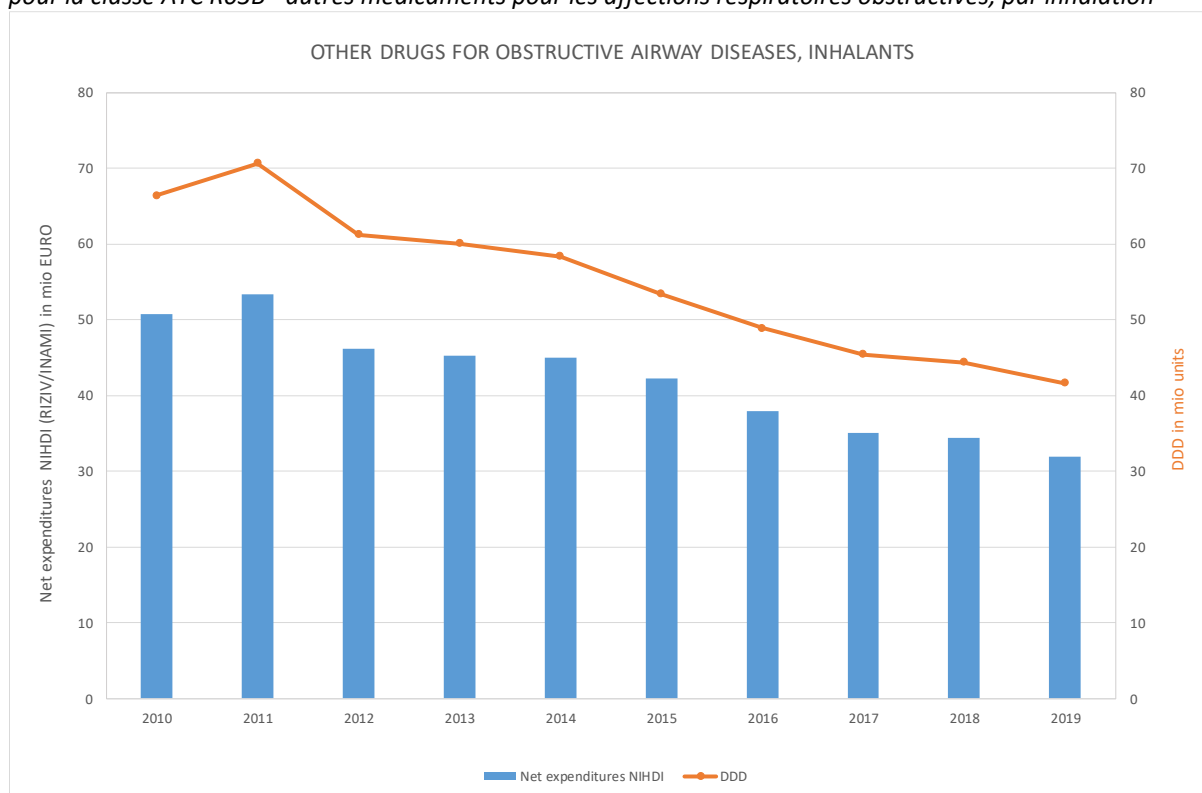
Figure 50 : évolution du nombre annuel de patients (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC R03A - sympathomimétiques inhalés



Le médicament utilisé par le plus grand nombre de patients est le salbutamol. Ce β_2 -mimétique à courte durée d'action (SABA) est utilisé dans le traitement symptomatique (à la demande) de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES, PAR INHALATION (R03B)

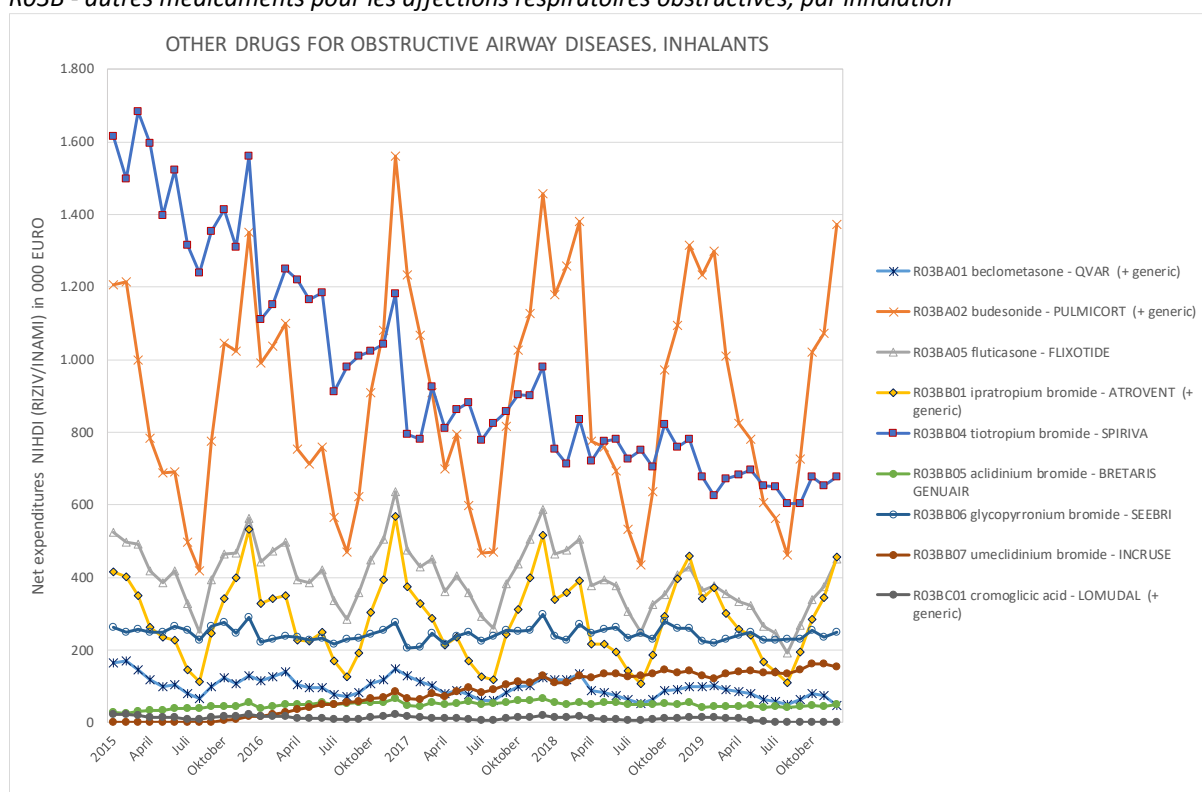
Figure 51 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC R03B - autres médicaments pour les affections respiratoires obstructives, par inhalation



Les médicaments de la classe ATC R03B comprennent les corticostéroïdes inhalés (ICS, R03BA) et les anticholinergiques à courte (SAMA) ou longue (LAMA) durée d'action (R03BB). Les ICS sont, après les ICS/LABA, les médicaments utilisés par le plus grand nombre de patients : 455.000 en 2019. Ils sont un traitement de fond de première ligne pour l'asthme. Ils ne devraient être utilisés qu'en dernière ligne pour la BPCO.

Les tendances observées s'expliquent en partie par une diminution du nombre de DDD d'ICS par patient (une tendance inverse à celle observée pour les doses moyennes d'ICS/LABA par patient).

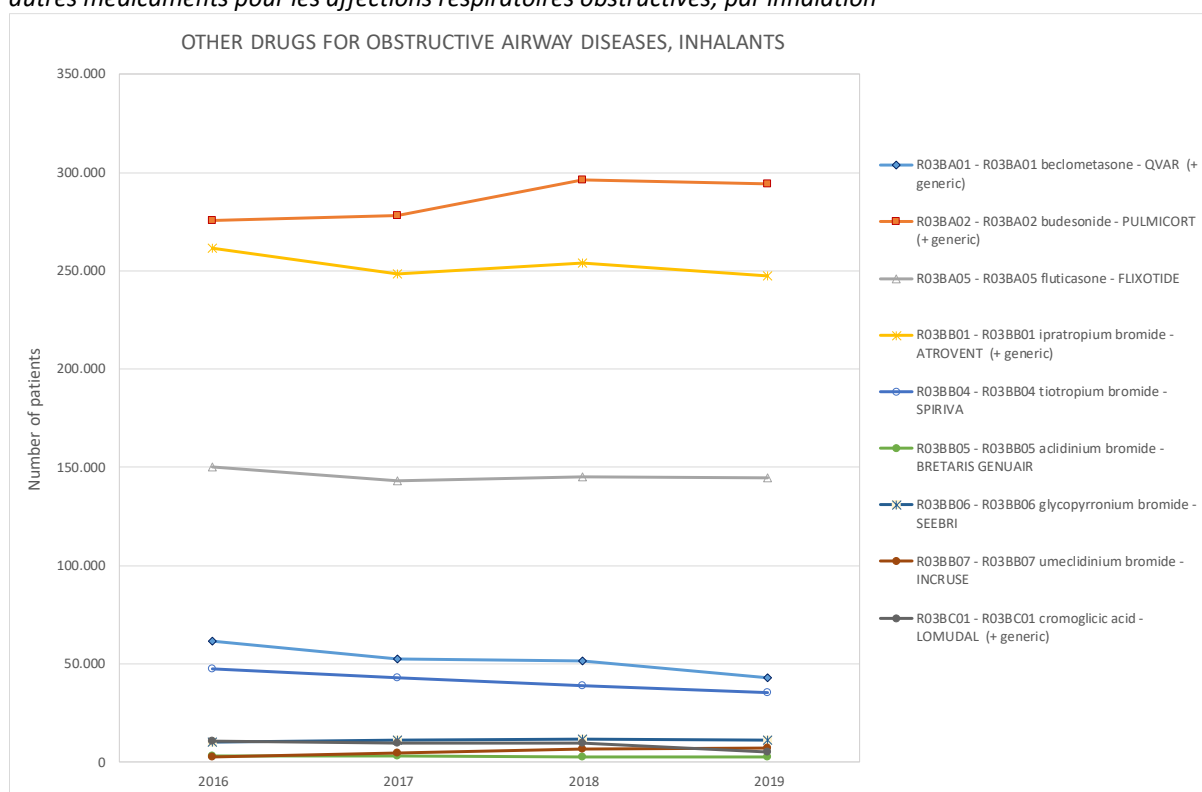
Figure 52 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC R03B - autres médicaments pour les affections respiratoires obstructives, par inhalation



La tendance saisonnière (avec pics hivernaux) est apparente ici pour les médicaments les plus utilisés.

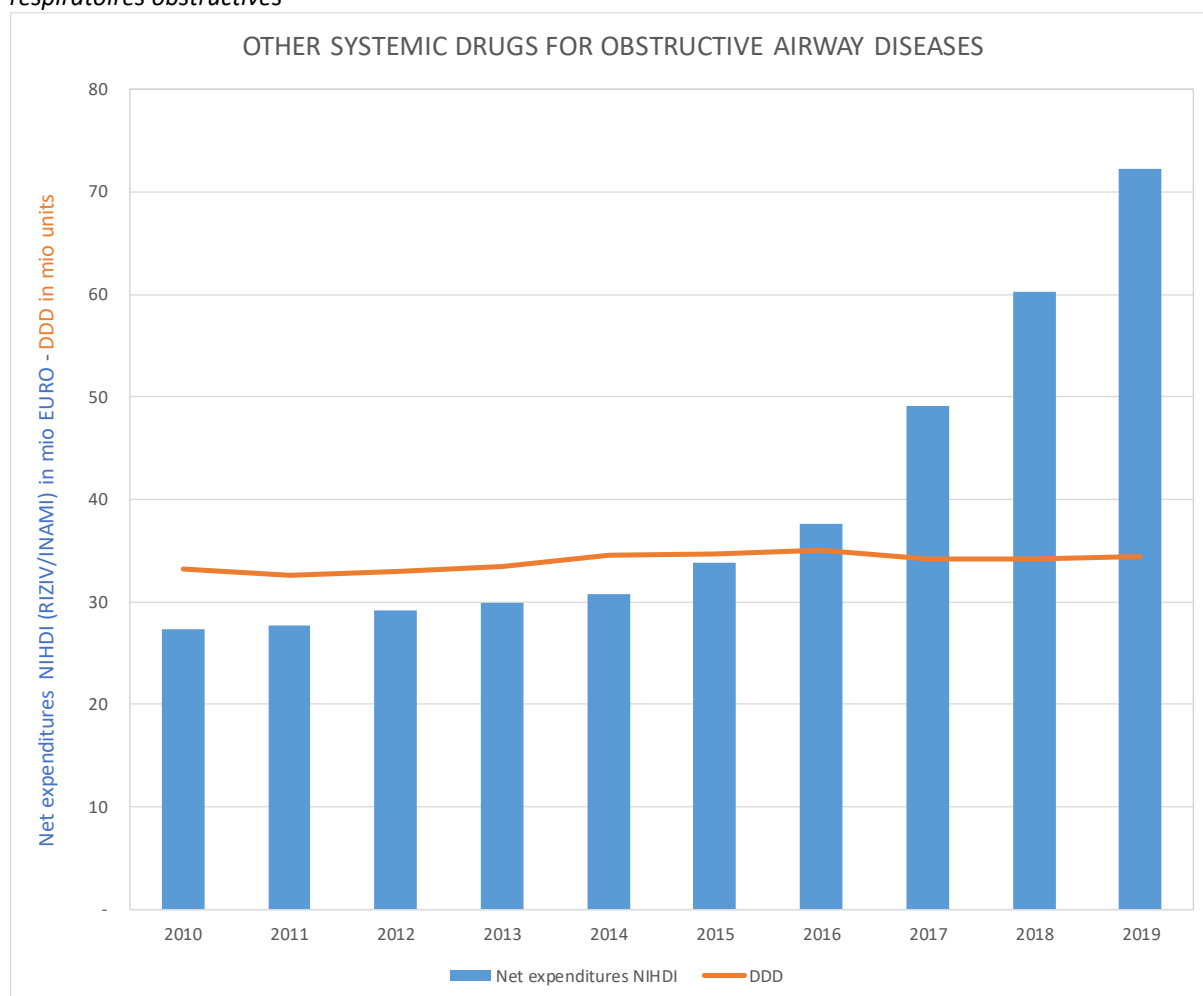
Le chromoglycate (Lomudal®) a été retiré du marché belge en 2019.

Figure 53 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC R03B - autres médicaments pour les affections respiratoires obstructives, par inhalation



Les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA : tiotropium, aclidinium, glycopyrronium, umedidinium) devraient être utilisés en première ligne pour la BPCO. Afin d'encourager cette utilisation pour la BPCO, les conditions au remboursement ont été modifiées en 2019 (passage des LAMA du chapitre IV au chapitre I).

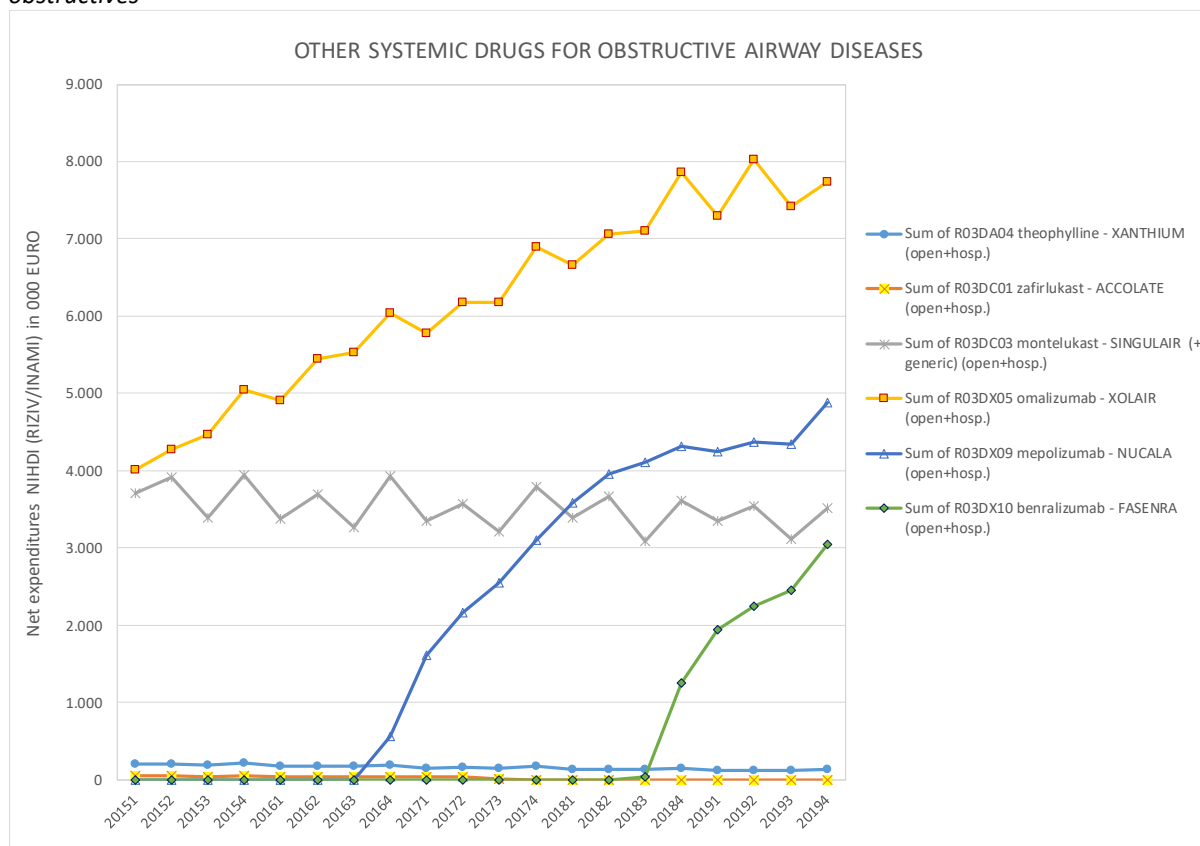
Figure 54 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique **et** hôpital (tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC R03D - autres médicaments systémiques pour les affections respiratoires obstructives



Les médicaments de la classe ATC R03D comprennent la théophylline (R03DA), les antagonistes des leukotriènes (R03DC) et les anticorps monoclonaux (R03DX) - traitements de dernière ligne pour l'asthme sévère uniquement. L'augmentation des dépenses est liée à ces derniers. Une seule molécule (omalizumab, Xolair®) était disponible jusqu'en 2016 ; depuis le mepolizumab (Nucala®, 2017), le reslizumab (Cinquaero®, 2018) et le benralizumab (Fasenra®, 2018) ont été admis au remboursement. L'omalizumab est également utilisé dans le traitement de l'urticaire.

Ces médicaments fort coûteux ne concernent qu'un nombre relativement peu important de patients – raison pour laquelle le nombre de DDD n'augmente que faiblement.

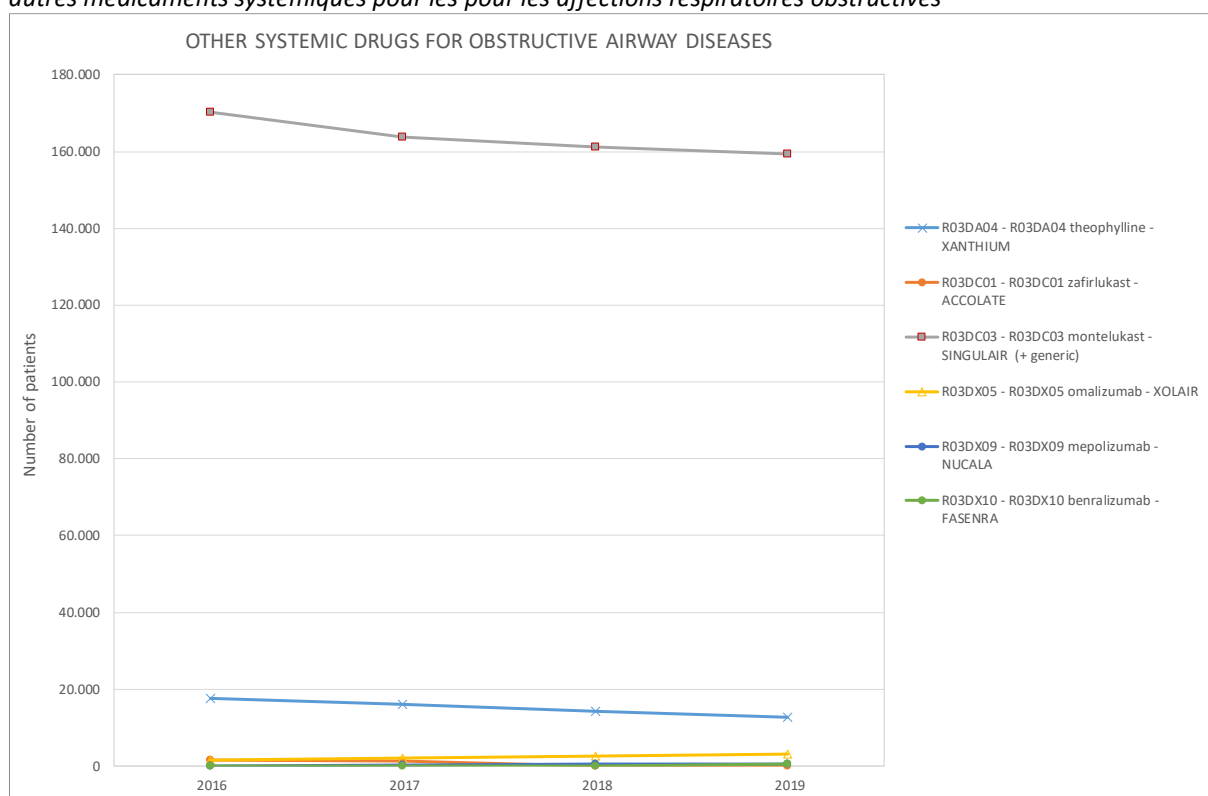
Figure 55 : évolution des dépenses INAMI nettes trimestrielles (officine publique **et hôpital** (tous les patients) 2010 - 2019) pour les autres médicaments systémiques de la classe ATC R03D pour les affections respiratoires obstructives



Ce graphique illustre l'augmentation des dépenses liées aux anticorps monoclonaux et le remboursement de nouvelles molécules (mépilizumab en 2016, benralizumab en 2018).

NB : l'omalizumab est également utilisé dans le traitement de l'urticaire.

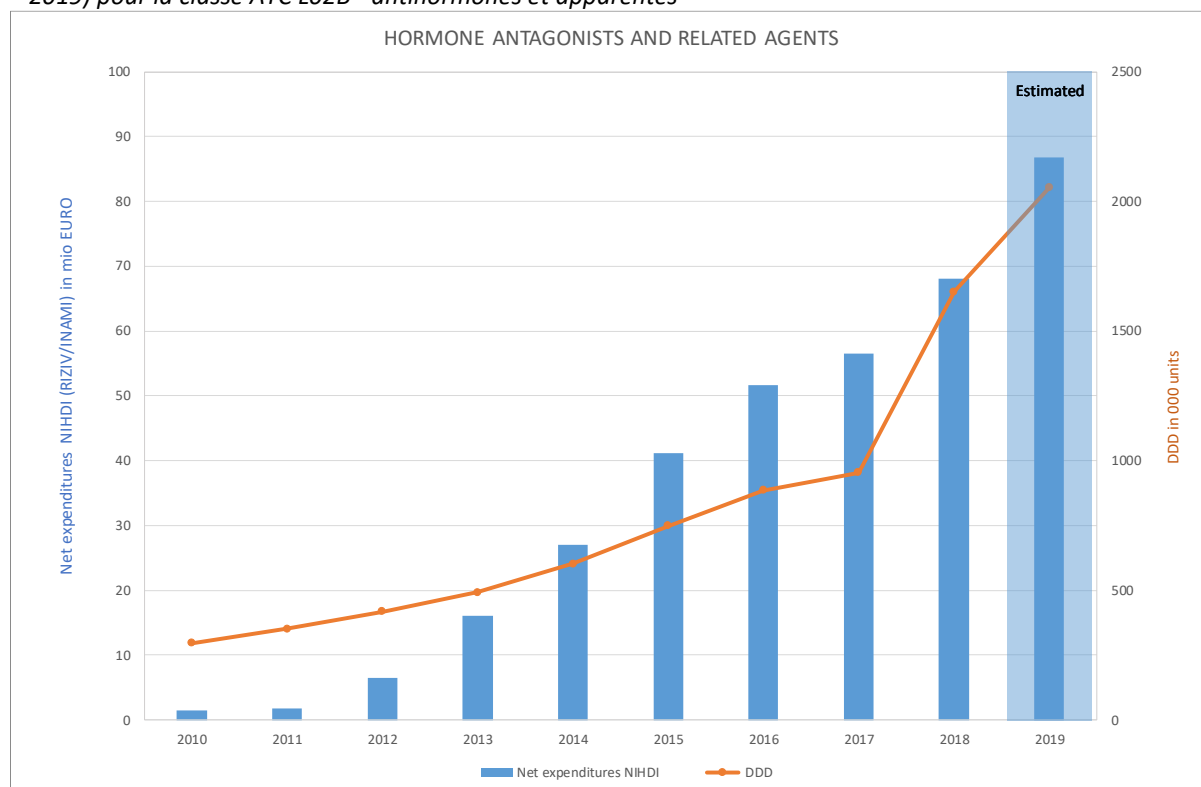
Figure 56 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC R03D - autres médicaments systémiques pour les affections respiratoires obstructives



Ce graphique illustre le fait que les anticorps monoclonaux – en théorie utilisés comme traitement de dernière ligne dans l’asthme sévère – ne concernent qu’une minorité de patients.

L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTÉS (HORMONE ANTAGONISTS AND RELATED AGENTS)

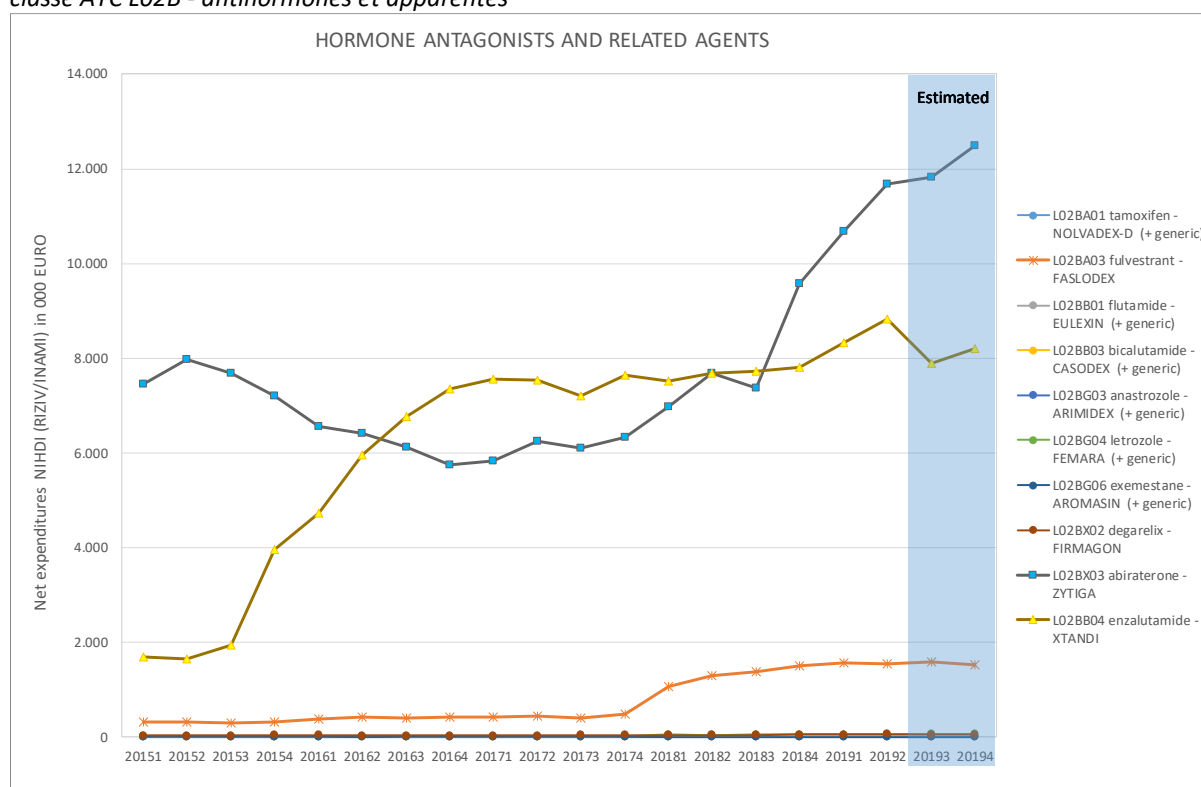
Figure 57 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (hôpital(tous les patients) 2010 – 2019) pour la classe ATC L02B - antihormones et apparentés



Les dépenses consacrées à cette classe de médicaments ont fortement augmenté au cours des dernières années.

La majeure partie des dépenses INAMI nettes en hôpital est due à Xtandi® et Zytiga®, et dans une moindre mesure au tamoxifène, au fulvestrant et aux inhibiteurs de l'aromatase. L'augmentation soudaine de l'utilisation (DDD) des antihormones et apparentés à partir de 2017 est principalement due à l'utilisation accrue des principes actifs létrozole et fulvestrant.

Figure 58 : évolution des dépenses INAMI nettes trimestrielles (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC L02B - antihormones et apparentés



Le graphique ci-dessus pour la classe ATC L02B - antihormones et apparentés indique que les dépenses nettes de l'INAMI en hôpital sont très limitées pour le tamoxifène, le fulvestrant et les inhibiteurs de l'aromatase. Il ressort des données Pharmanet qu'à l'exception du fulvestrant administré par injection intramusculaire, les dépenses se situent essentiellement au niveau des officines publiques. Pour les spécialités à base de létrozole et de dégarélix, les dépenses nettes en officine publique sont environ 20 fois plus élevées qu'en hôpital. Pour le tamoxifène, elles le sont même 300 fois plus. Pour les autres inhibiteurs de l'aromatase, le facteur multiplicatif entre le coût net en hôpital et le coût net en officine publiques est compris entre 55 et 105.

Les principales dépenses nettes de cette classe ATC sont à attribuer aux spécialités pharmaceutiques Zytiga® et Xtandi® qui ont toutes deux bénéficié d'une extension des indications remboursables.

Depuis le 1^{er} août 2012, la spécialité pharmaceutique Zytiga® est remboursable pour le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCPRC) chez les hommes adultes post-docétaxel. En février 2014, le remboursement a été élargi à l'indication du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCPRC) post-docétaxel.

En raison de l'arrivée et de la remboursabilité de la spécialité pharmaceutique Xtandi® en décembre 2014, l'utilisation de Zytiga® a diminué, ce qui se traduit dans les chiffres du second semestre de 2015. En effet, Xtandi® a également été remboursé pour le mCPRC post-docétaxel depuis le 1^{er} décembre 2014 et a bénéficié d'une extension du remboursement au mCPRC pré-docétaxel le 1^{er} octobre 2015.

Il est à remarquer qu'au dernier trimestre 2018, les dépenses consacrées à Zytiga® augmentent fortement. Cela peut s'expliquer par l'extension du remboursement depuis le 1^{er} octobre 2018 à l'indication « traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ». L'extension à

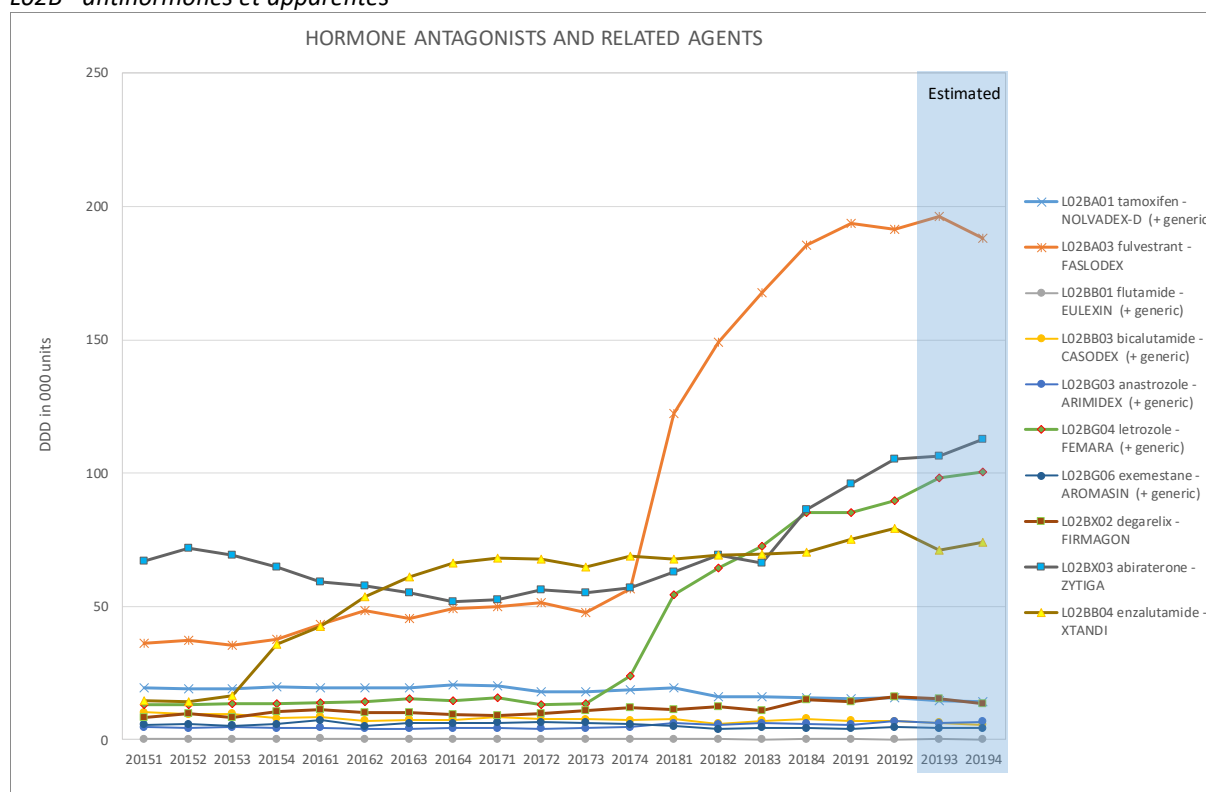
cette nouvelle indication s'est accompagnée d'une augmentation significative du nombre de patients éligibles pour un traitement. L'ampleur de cette augmentation est clairement visible dans le graphique ci-dessus.

Xtandi® est également remboursé depuis le 1^{er} octobre 2019 pour une troisième indication (cancer non métastatique de la prostate résistant à la castration). L'augmentation du nombre de patients éligibles pour un traitement dans cette indication avec Xtandi® sera vraisemblablement bien plus modeste.

Enfin, il convient de noter que les deux spécialités (Zytiga® et Xtandi®) sont remboursées dans le cadre d'une convention et que les dépenses réelles sont donc inférieures.

L'augmentation des dépenses nettes pour le fulvestrant au quatrième trimestre de 2017 peut s'expliquer par une augmentation de l'utilisation du fulvestrant dans le traitement de 1^{re} ligne (voir Figure 59)

Figure 59 : évolution du nombre de DDD trimestriel (hôpital (tous les patients) 2015 – 2019) pour la classe ATC L02B - antihormones et apparentés



L'augmentation la plus notable de l'utilisation (en nombre de DDD) est celle du principe actif fulvestrant. Cela est probablement dû à la publication des résultats de l'essai clinique FALCON en 2017. Toutefois, l'extension de la remboursabilité au traitement de 1^{re} ligne (avec une baisse de prix correspondante de 6,53 %) n'est entrée en vigueur que le 1^{er} août 2018.

L'augmentation du nombre de DDD de létrozole peut s'expliquer par le fait que le premier inhibiteur de CDK4/6 est remboursable depuis décembre 2017 en association avec létrozole/anastrozole.

AUTRES CLASSES MÉDICAMENTEUSES (OFFICINE PUBLIQUE) (sans analyse détaillée)

C09 – PRODUITS ACTIFS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

Les dépenses dans la classe des médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine ont connu une nette diminution jusqu'en 2018 inclus. En 2019, on constate à nouveau une légère augmentation des dépenses dans cette classe. Par rapport à 2018, on remarque qu'en 2019, ce sont essentiellement les associations fixes à base d'antagonistes de l'angiotensine II (C09D) et (dans une moindre mesure) les associations fixes à base d'inhibiteurs de l'ECA (C09B) qui sont à l'origine de cette augmentation.

En ce qui concerne le nombre de DDD et le nombre de patients, en 2019, on constate également une augmentation par rapport aux années précédentes après une période relativement stable.

Figure 60 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC C09 - médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine

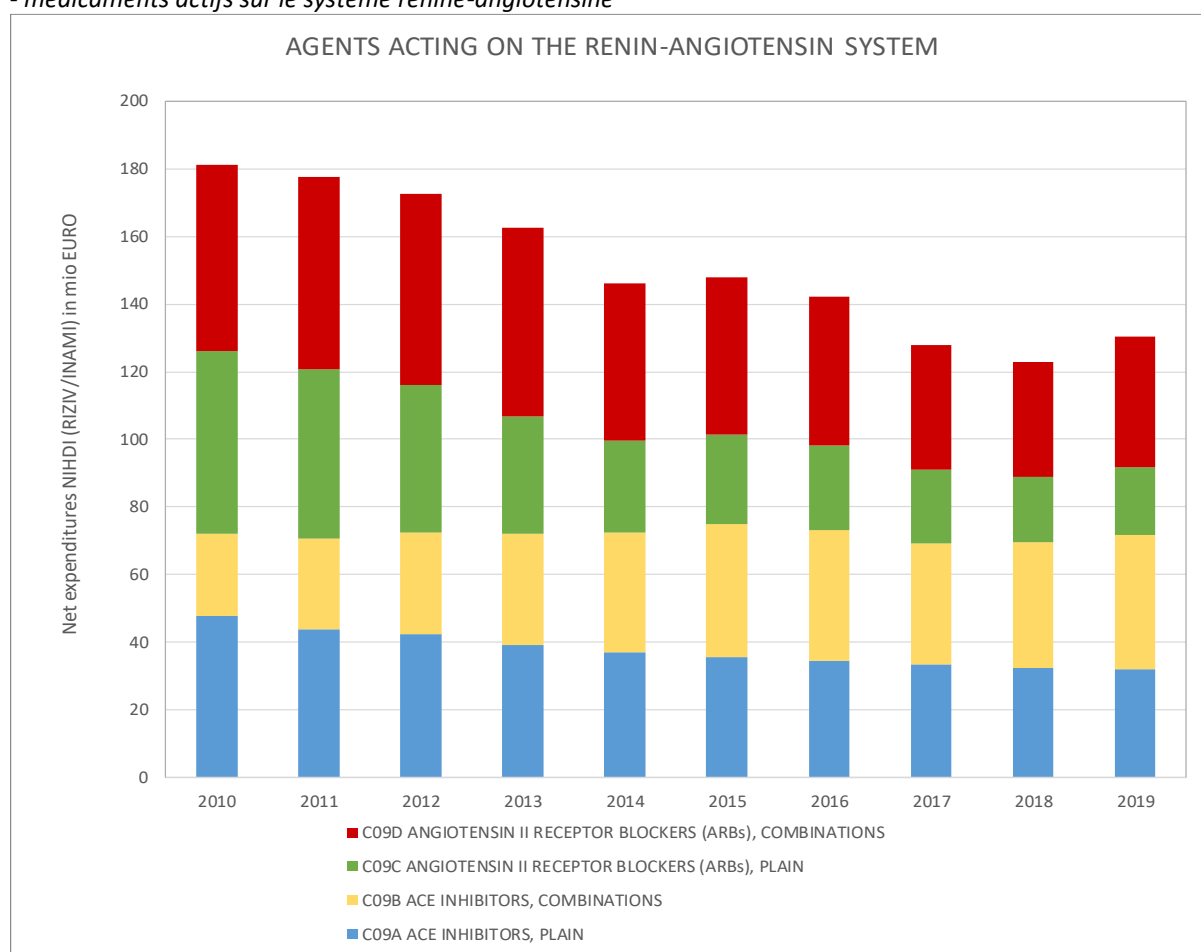
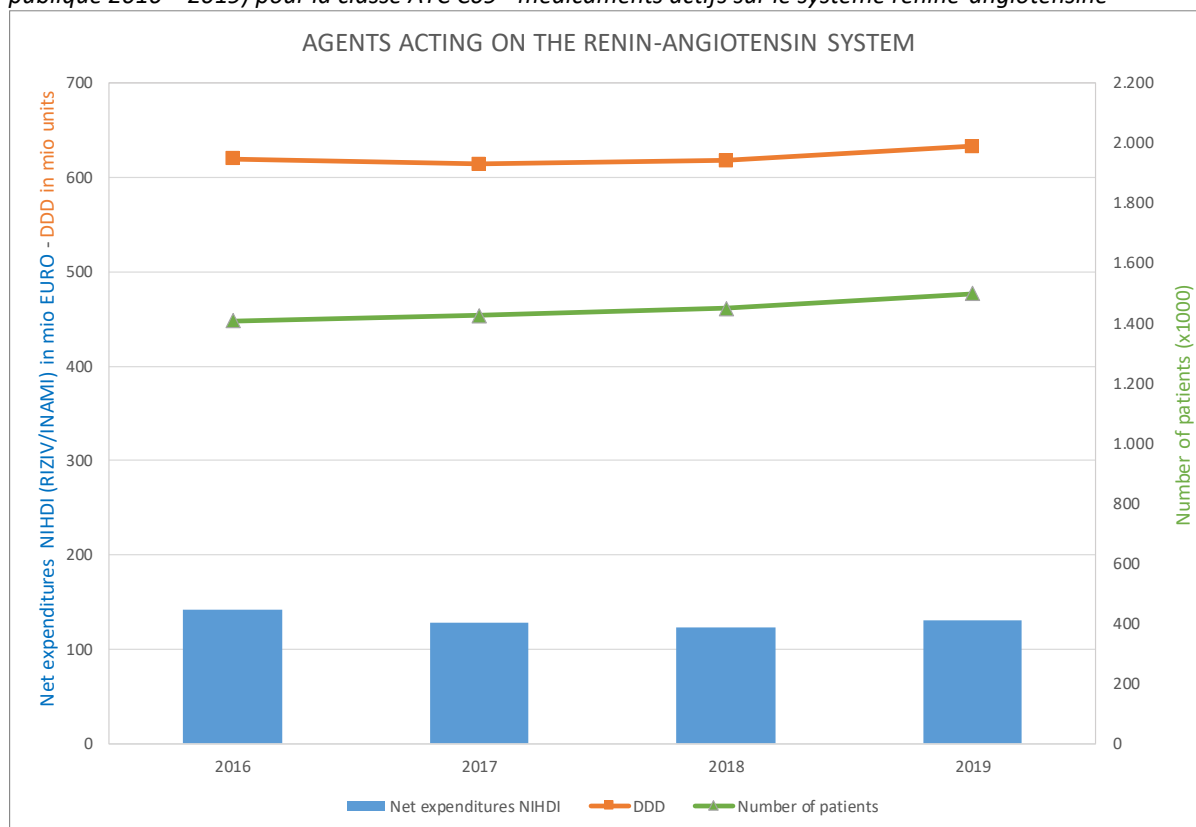


Figure 61 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC C09 - médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine



INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA), ASSOCIATIONS FIXES

En ce qui concerne les associations fixes à base d'inhibiteurs de l'ECA, on relève que l'augmentation constante du nombre de DDD au cours des dernières années s'est également intensifiée au cours de la période de 2017 à 2019 inclus. Les dépenses dans cette classe ont toutefois à nouveau diminué de façon nette en 2017 en raison de l'application du « combi-cliff » pour les spécialités à base de périndopril + amlodipine (Coveram® + génériques).

En 2018 et 2019, on constate à nouveau une augmentation progressive des dépenses nettes annuelles. En plus d'une augmentation graduelle des dépenses pour Coveram® (+ génériques) et Coversyl® (+ génériques), on remarque également une tendance à la hausse claire des dépenses pour les spécialités Triplixam® et Bipressil®. On observe également la même tendance pour le nombre de DDD par mois et le nombre de patients.

Figure 62 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC C09B - inhibiteurs de l'ECA, associations fixes

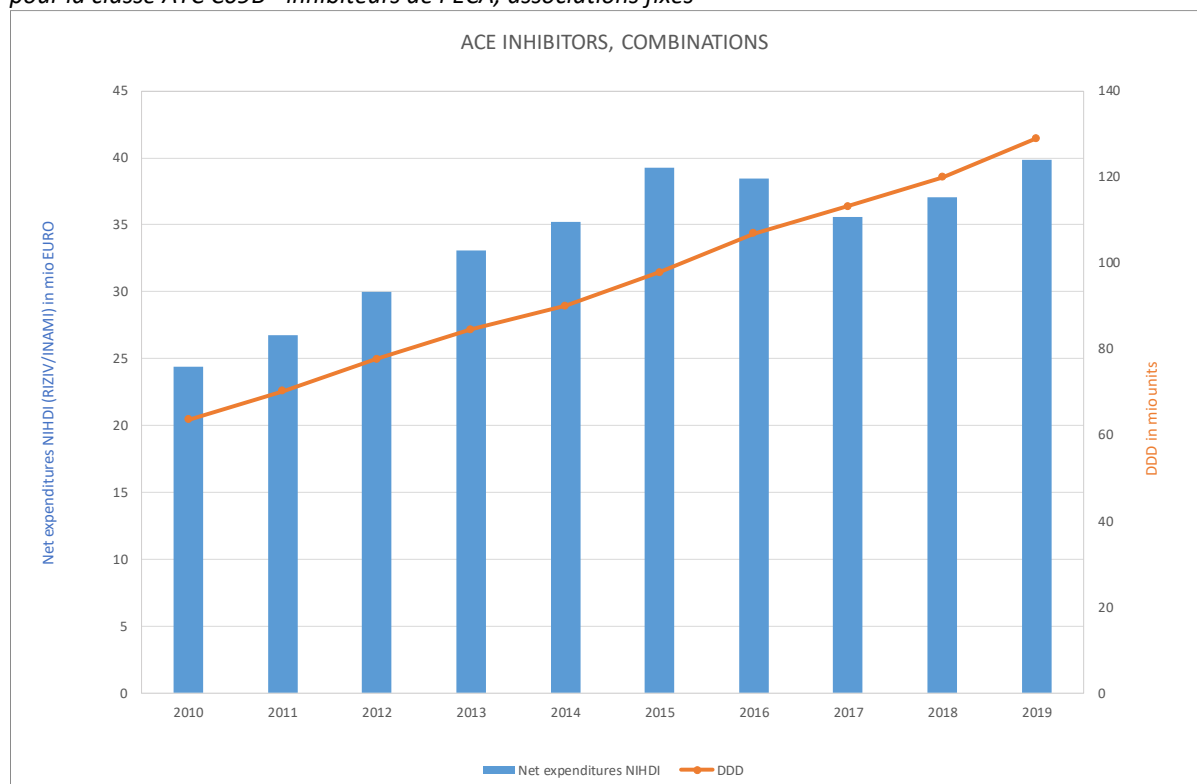


Figure 63 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC C09B - inhibiteurs de l'ECA, associations fixes

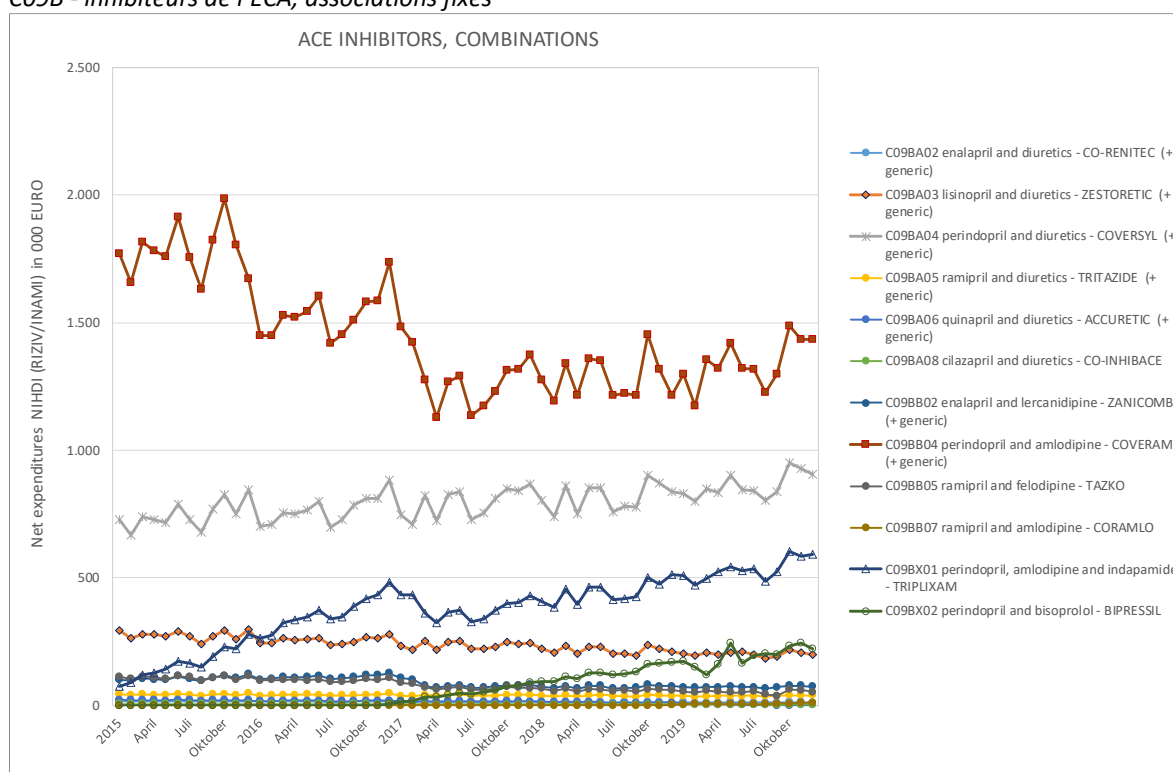


Figure 64 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC C09B - inhibiteurs de l'ECA, associations fixes

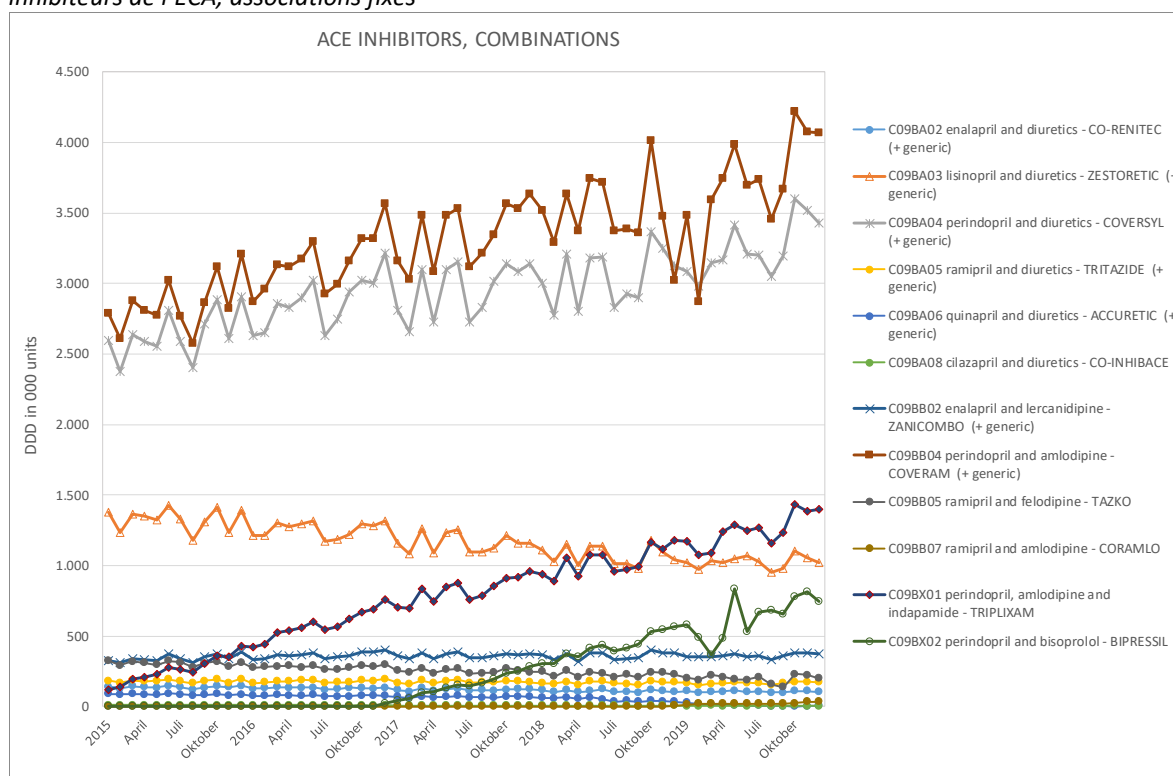


Figure 65 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC C09B - inhibiteurs de l'ECA, associations fixes

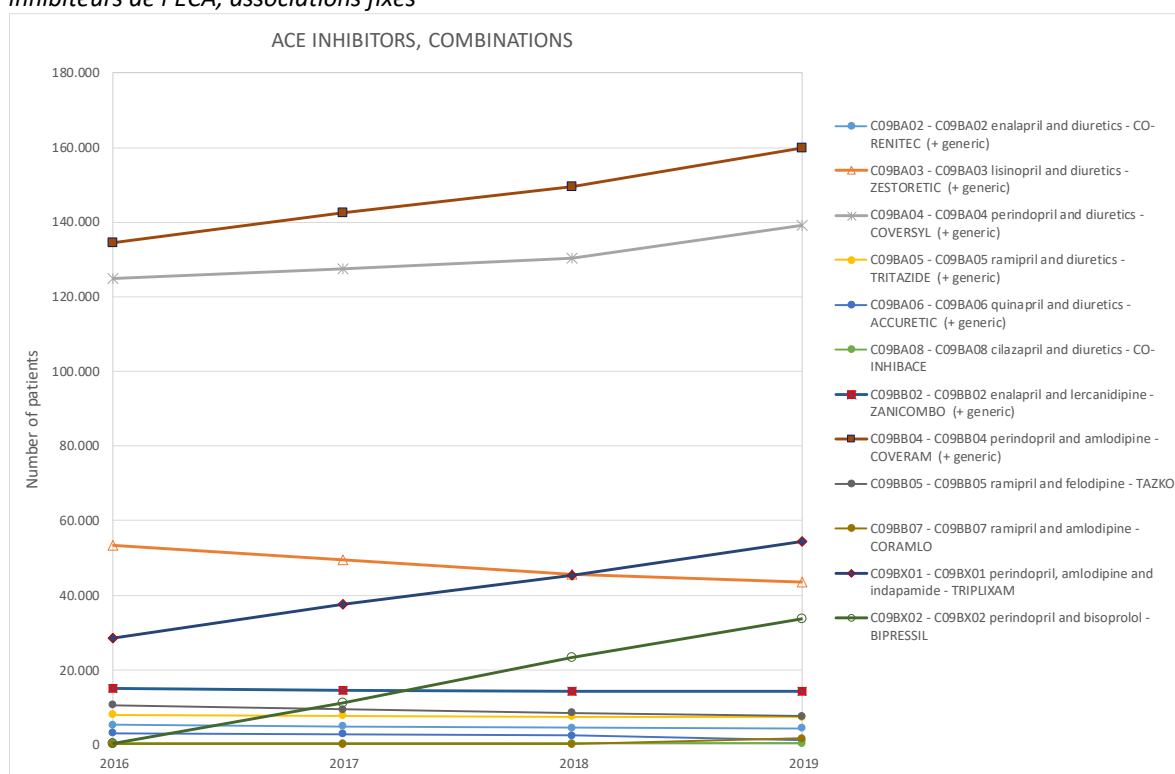
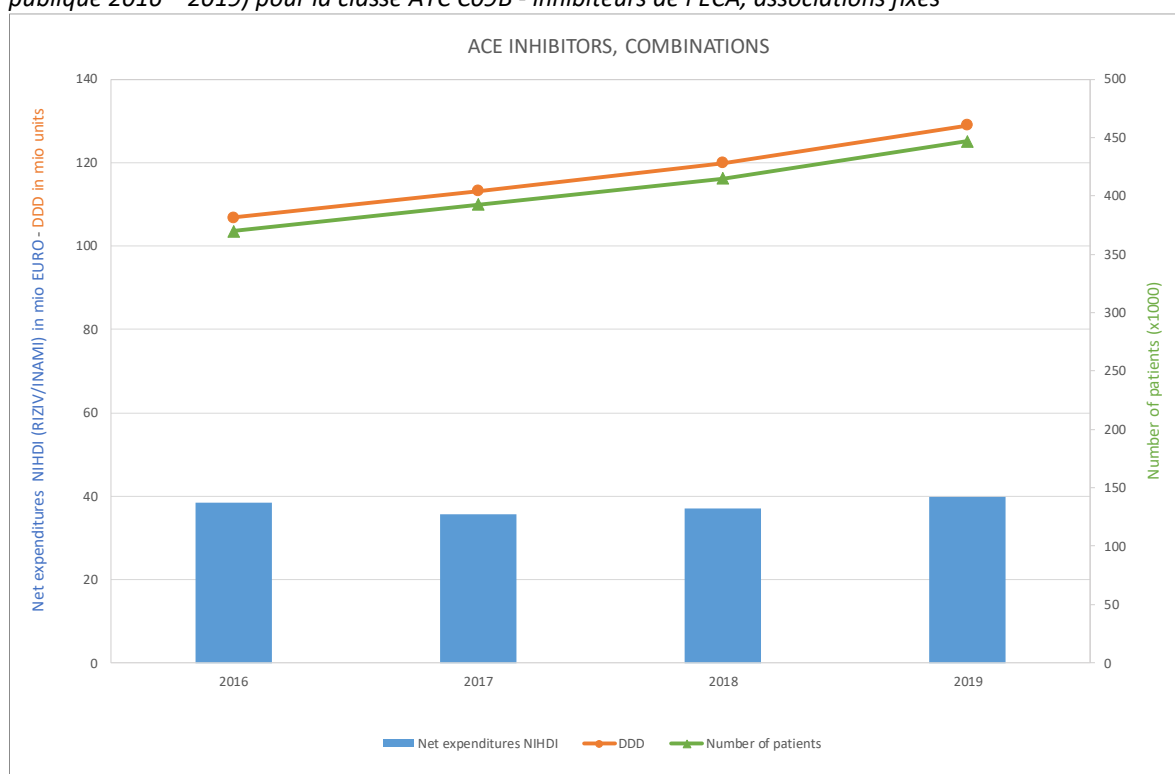


Figure 66 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC C09B - inhibiteurs de l'ECA, associations fixes



ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (SARTANS), ASSOCIATIONS FIXES

Après une période de stabilisation en termes de nombre de DDD par mois au cours des années 2014 à 2017, on relève une nette augmentation pour les années 2018 et 2019. Cette augmentation peut être essentiellement attribuée aux spécialités suivantes, dont le nombre de patients et le nombre de DDD par mois ont augmenté de façon significative au cours des dernières années :

- Sevikar® (+ génériques) : une association fixe d'olmésartan médoxomil et d'amlodipine ;
- Sevikar HCT® : une association fixe d'olmésartan médoxomil, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide ;
- Belsar plus® (+ génériques) : une association fixe d'olmésartan médoxomil et d'hydrochlorothiazide.

Outre l'augmentation de ces « valeurs établies », il est également remarquable que la spécialité Entresto®, admise au remboursement depuis le 1^{er} novembre 2016, affiche une nette progression.

En termes de dépenses au sein de cette classe, la forte baisse de 2017 est particulièrement marquante. Elle est due à :

- La révision par groupe des sartans, qui a abouti à un transfert de toutes les spécialités à base d'olmésartan vers le chapitre I le 1^{er} avril 2017, associée à une baisse des prix de 10 % ; et
- L'application du système de remboursement de référence et du combi-cliff le 1^{er} juillet 2017 pour les associations fixes à base d'olmésartan médoxomil. Au sein de la classe ATC C09D, il s'agit de Sevikar® (+ génériques), Sevikar HCT® et Belsar plus® (+ génériques). Cette baisse est en partie compensée par la forte augmentation des dépenses pour la spécialité Entresto®, une spécialité qui a été temporairement remboursée dans le cadre d'une convention au cours des dernières années, mais qui est définitivement inscrite au remboursement depuis le 1^{er} juin 2020.

Figure 67 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC C09D - antagonistes de l'angiotensine II, associations fixes

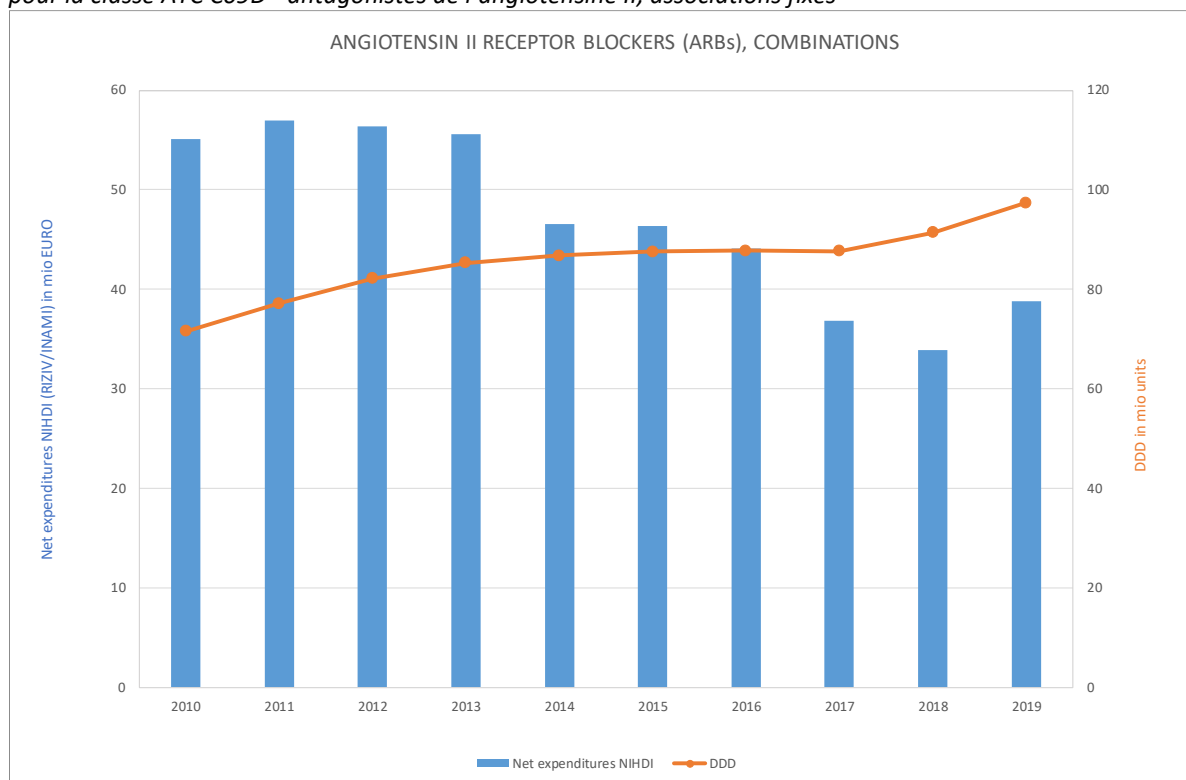


Figure 68 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC C09D - antagonistes de l'angiotensine, associations fixes

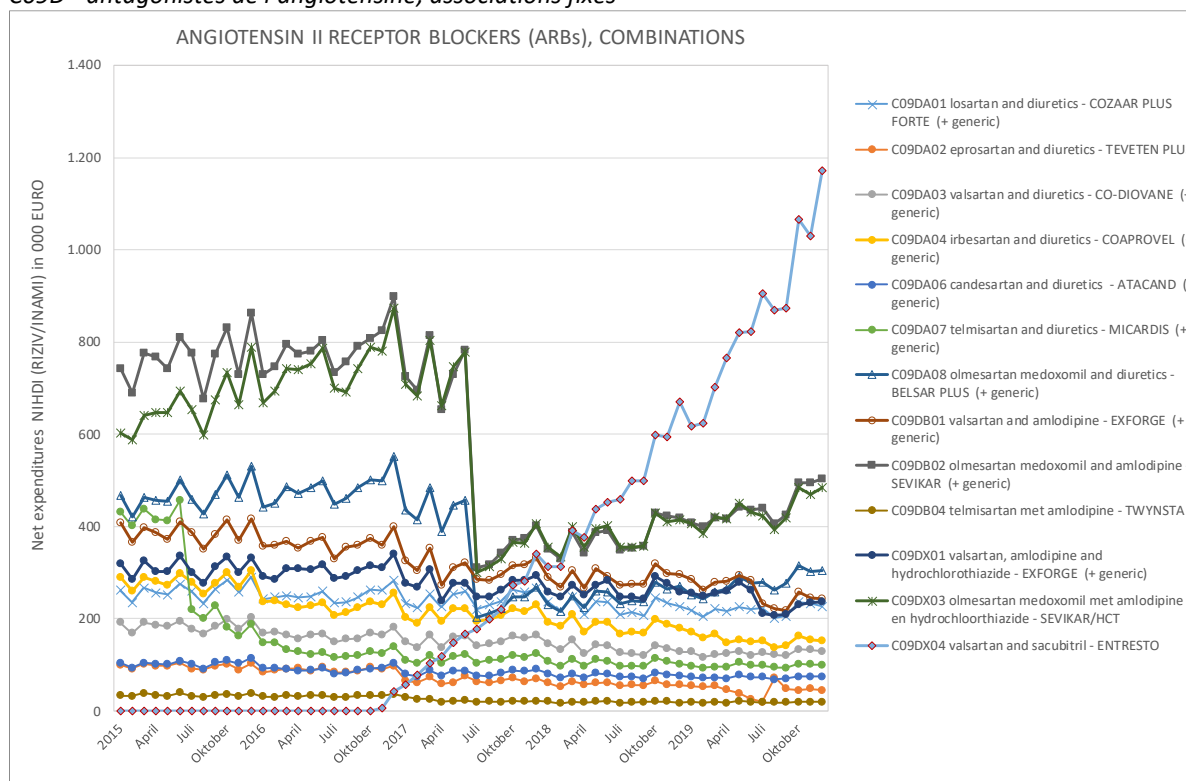


Figure 69 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC C09D - antagonistes de l'angiotensine II, associations fixes

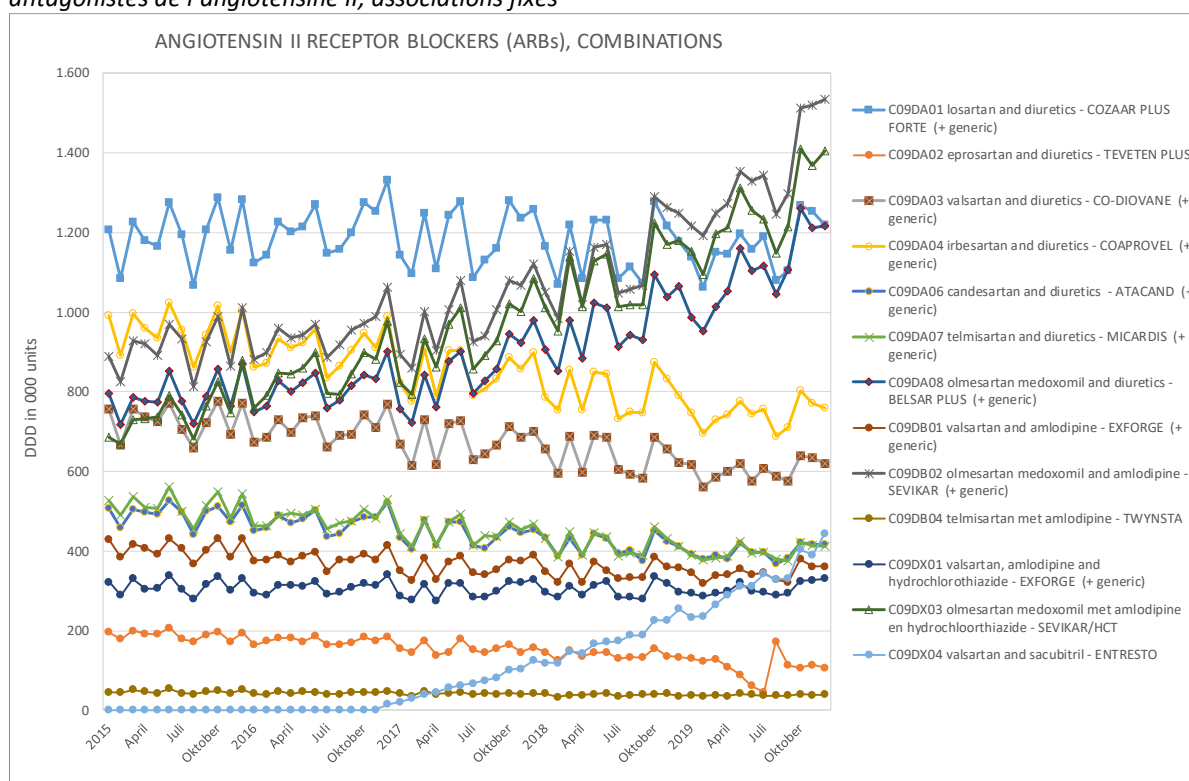


Figure 70 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC C09D - antagonistes de l'angiotensine II, associations fixes

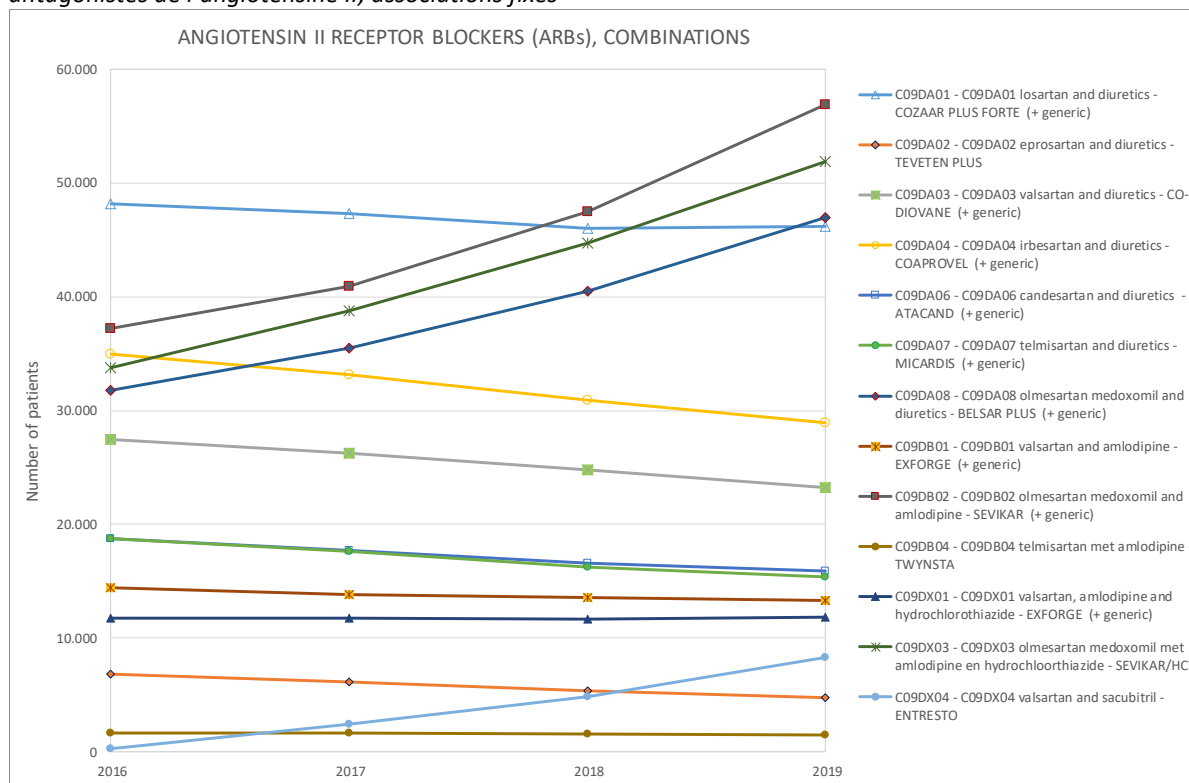
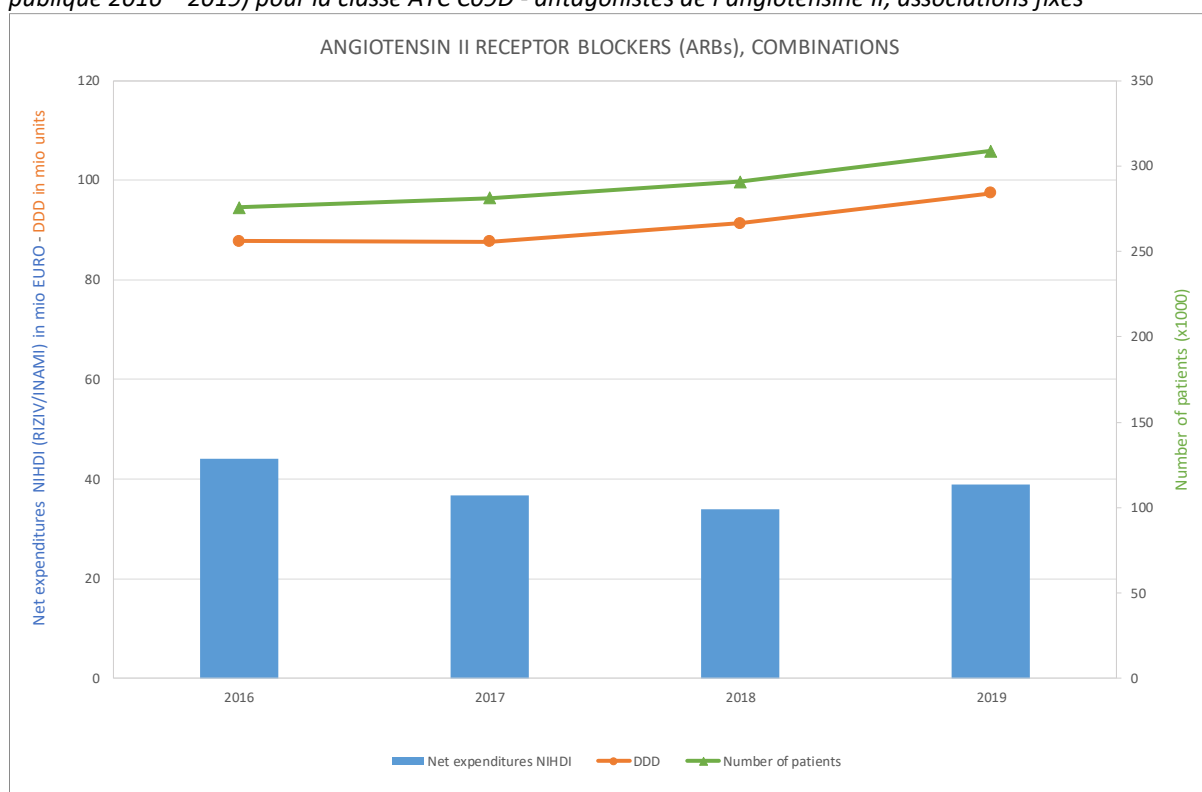


Figure 71 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC C09D - antagonistes de l'angiotensine II, associations fixes



Jusqu'en-2016, on observe une augmentation marquée des dépenses nettes et du nombre de DDD dans la classe ATC A02B, les médicaments utilisés pour le traitement de l'ulcère peptique et du reflux gastro-œsophagien.

En 2017, on remarque une cassure claire de la courbe du nombre de DDD et de la courbe des dépenses nettes. La raison en est la révision par groupe de la classe ATC en question, sur la base de laquelle un certain nombre de changements significatifs sont entrés en vigueur le 1^{er} avril 2017 :

- Le transfert du chapitre II (contrôle « a posteriori ») au chapitre IV (contrôle « a priori ») des grands conditionnements (de plus de 60 unités) de spécialités contenant comme principe actif l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole, avec un remboursement en catégorie A pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et le post-traitement d'une ablation par radiofréquence de la muqueuse œsophagienne pour muqueuse de l'œsophage de Barrett ;
- Les grands conditionnements de lansoprazole 30 mg, à savoir 84 comprimés, 98 comprimés et 100 comprimés, ont subi une réduction de 33 % du prix ex-usine le 1^{er} avril 2017 et sont depuis remboursables au chapitre IV.

En outre, une mesure d'économie a été mise en œuvre le 1^{er} janvier 2017 pour les spécialités génériques à base de pantoprazole. L'objectif de cette mesure était de régulariser le prix des spécialités génériques auxquelles le *patent cliff* n'avait pas été appliqué le 1^{er} janvier 2017 en raison de l'indisponibilité de la spécialité de référence.

Figure 72 : évolution des dépenses INAMI nettes et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC A02B - médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien

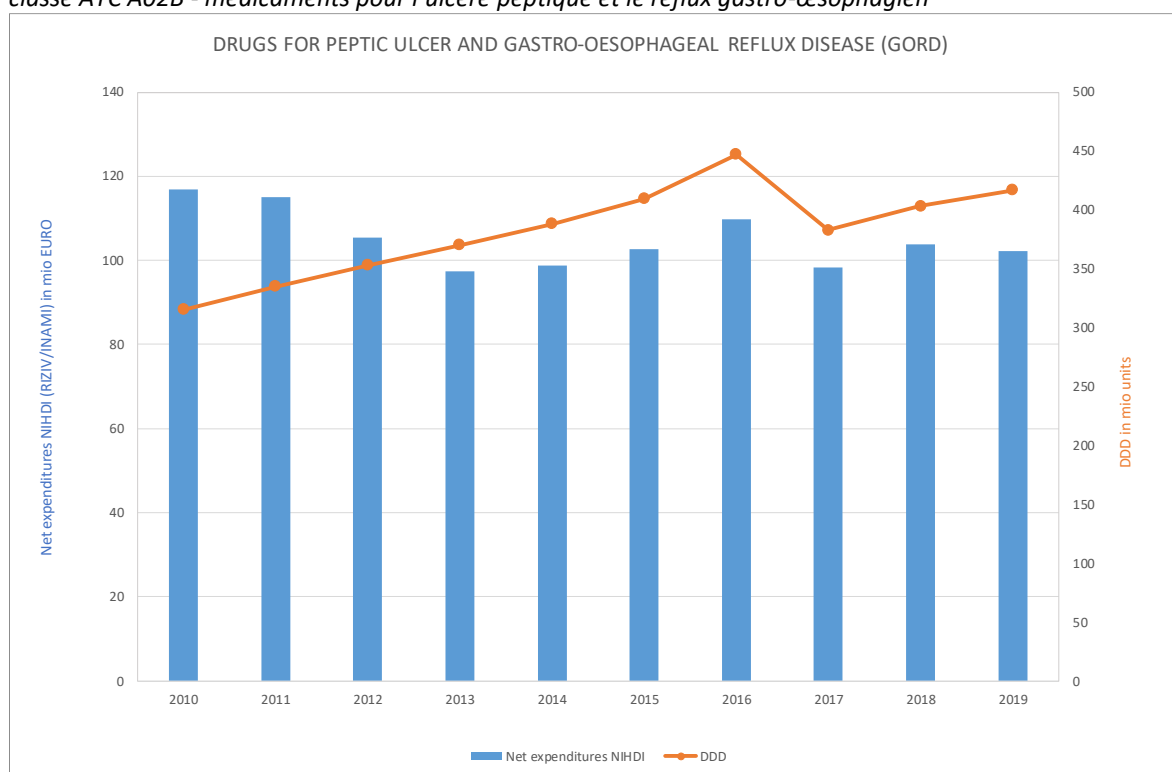


Figure 73 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC A02B - médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien

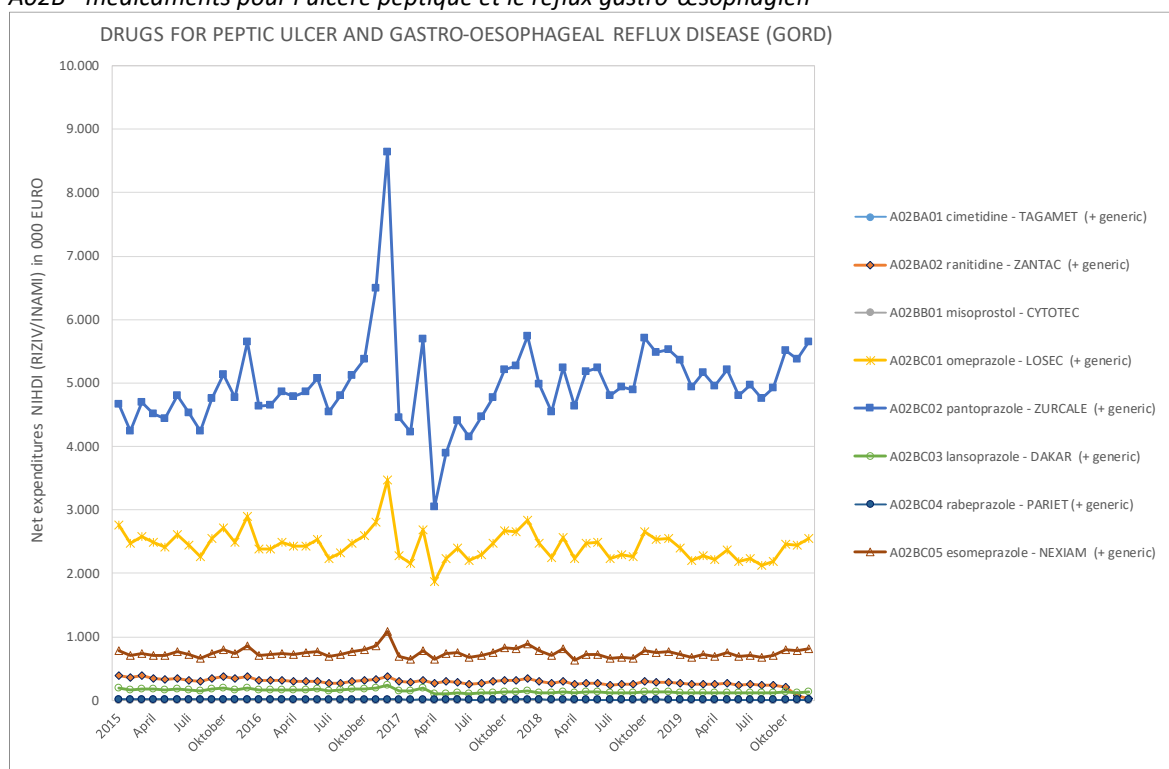


Figure 74 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC A02B - médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien

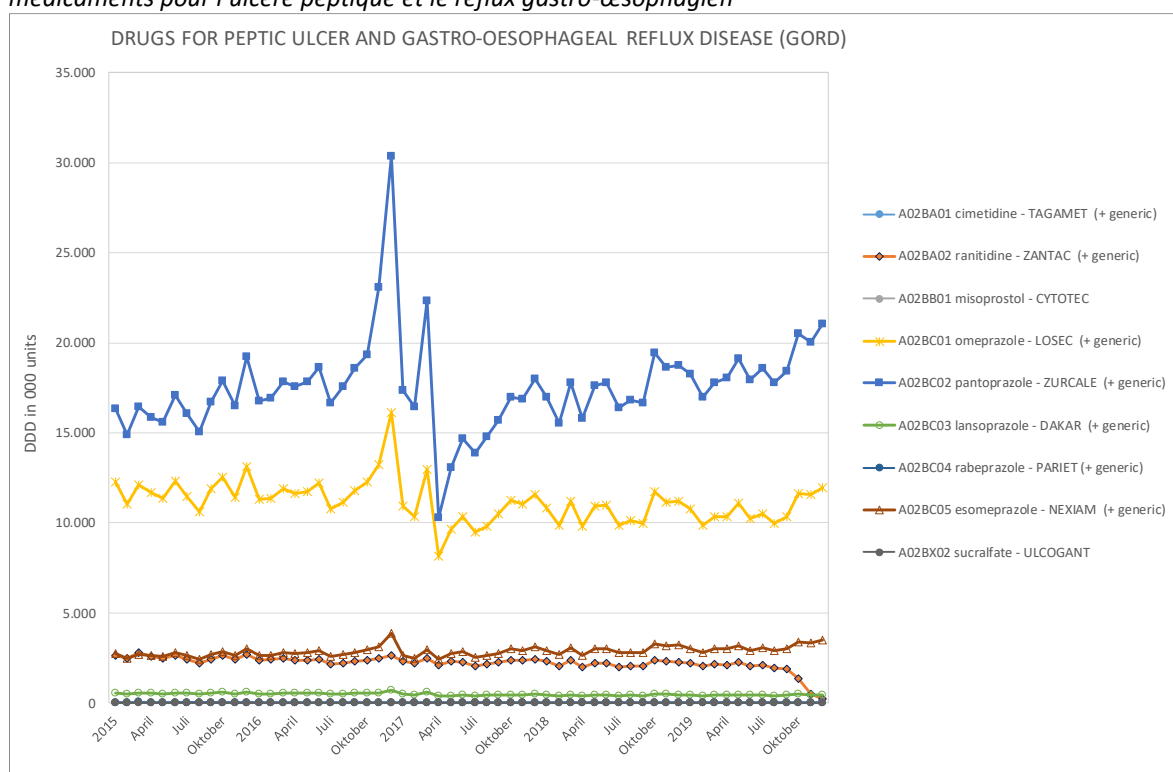


Figure 75 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A02B - médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien

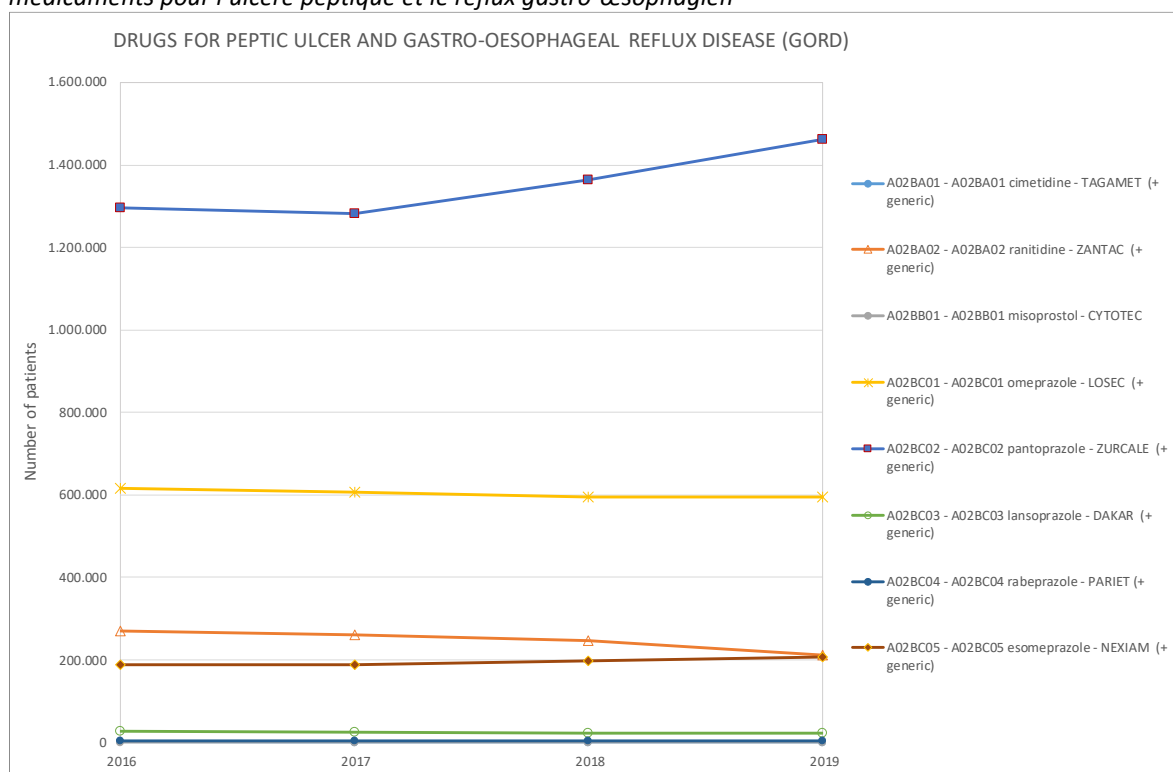


Figure 76 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC A02B - médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien

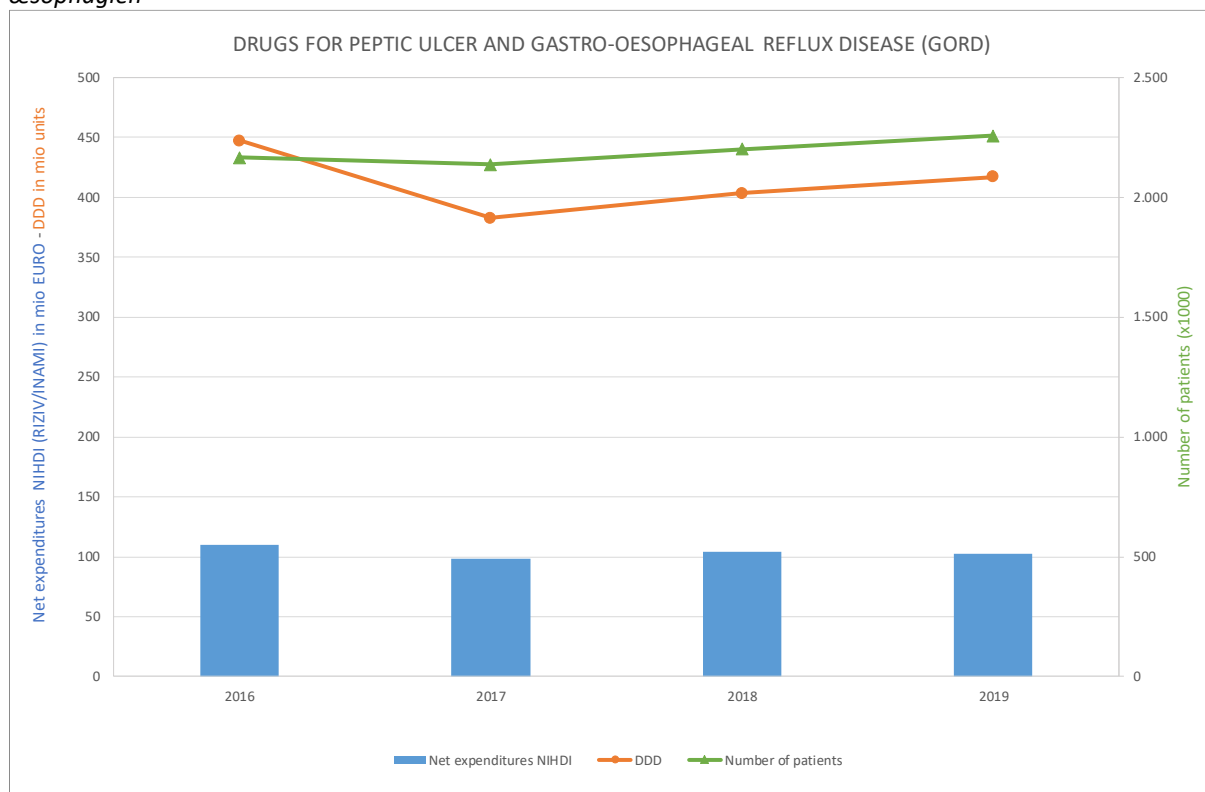
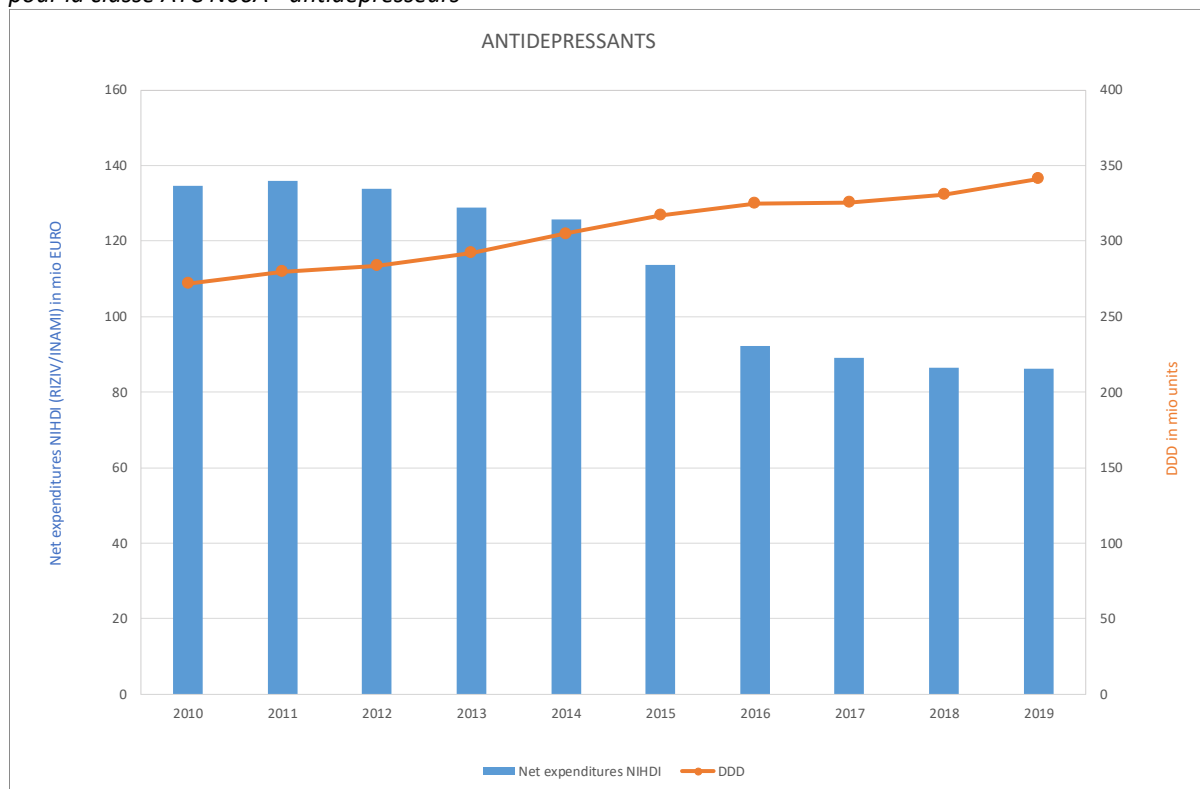


Figure 77 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC N06A - antidépresseurs



Les dépenses INAMI pour le groupe des antidépresseurs affichent une tendance à la baisse depuis plusieurs années. Le déclin relativement marqué que l'on a observé en 2015 et 2016 s'est nettement affaibli depuis 2017. Une légère baisse des dépenses est toutefois également observée en 2018 et 2019, malgré l'augmentation continue dans l'utilisation de DDD.

Figure 78 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC N06A - antidépresseurs

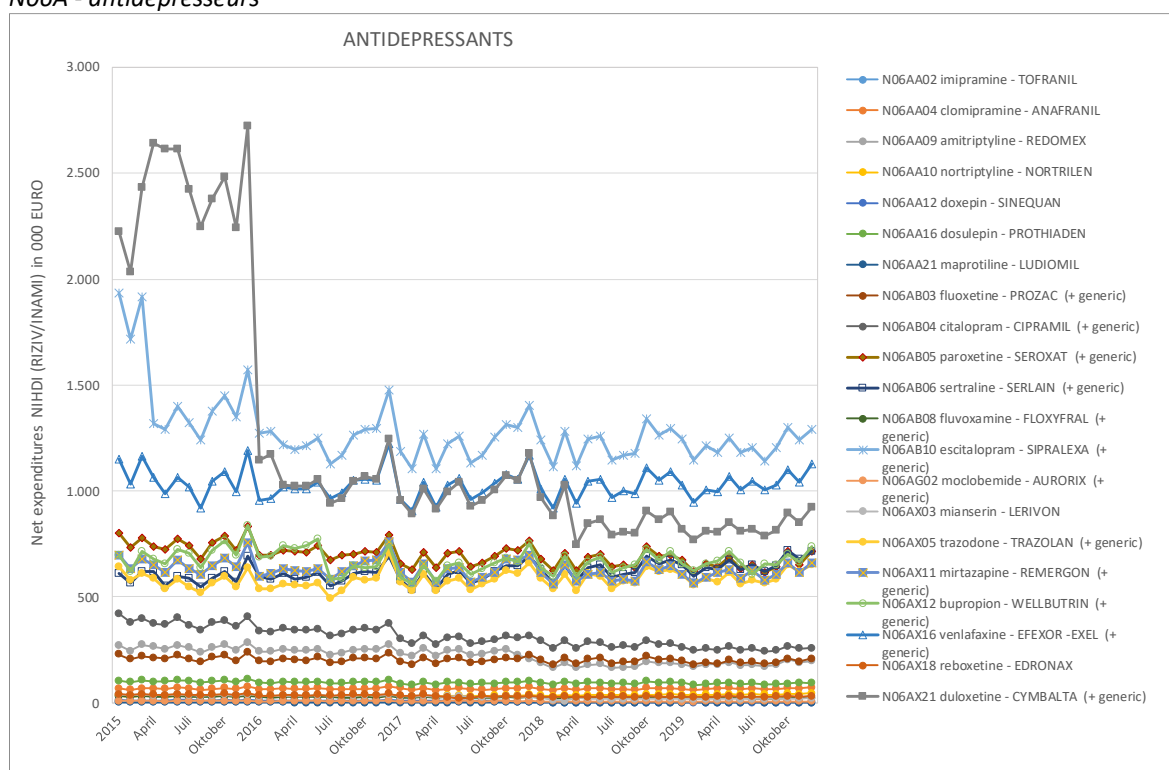


Figure 79 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC N06A - antidépresseurs

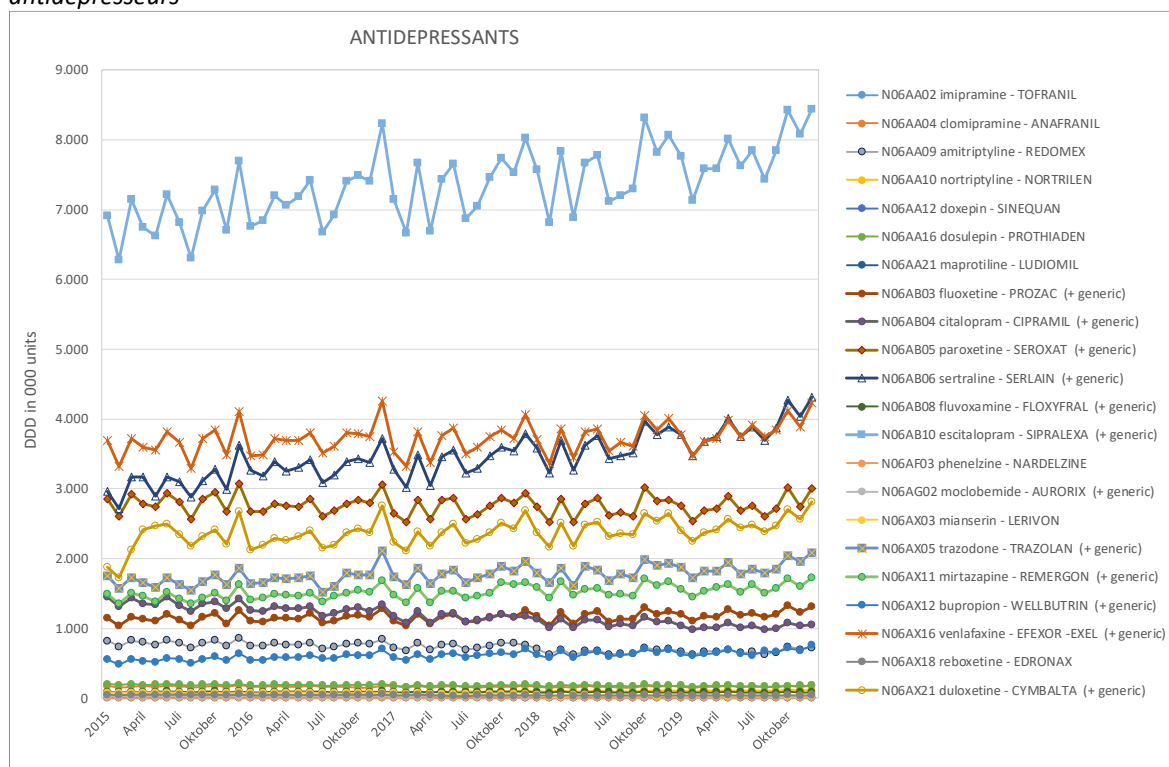
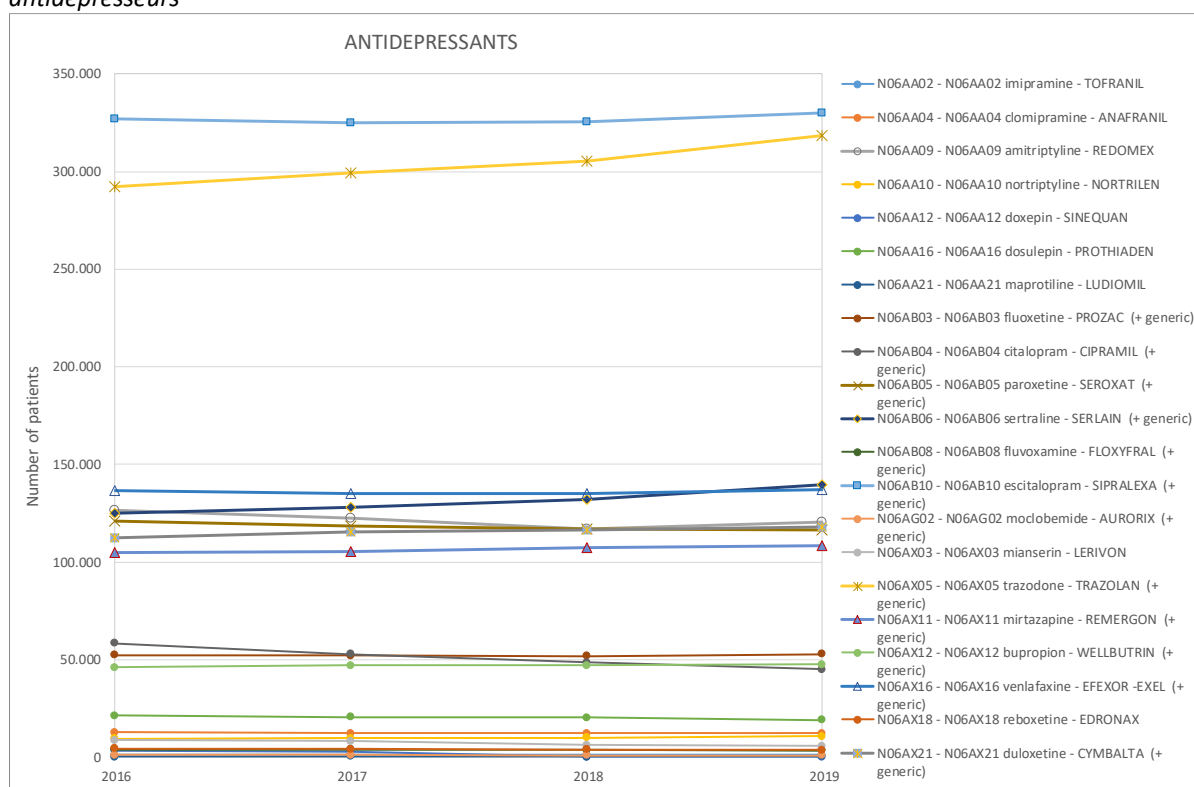


Figure 80 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC N06A - antidépresseurs

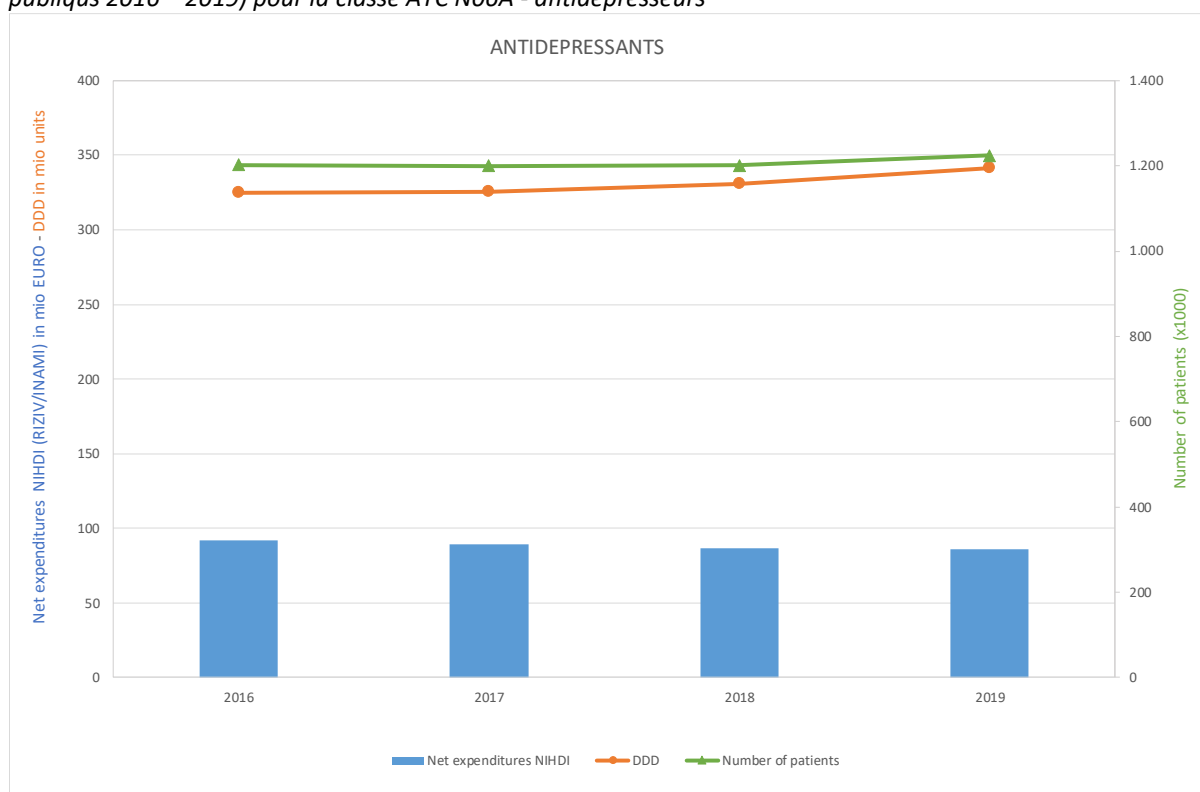


Les dépenses pour les antidépresseurs sont en légère baisse. La forte baisse observée les années précédentes (2015 et 2016), principalement due à l'arrivée de différents génériques et à l'ouverture de certains clusters de référence, s'est poursuivie dans une moindre mesure depuis 2017. Pour les médicaments à base de duloxétine en particulier, les dépenses affichent toujours une tendance à la baisse. Puisque le nombre de DDD de cette molécule reste relativement constant, cette diminution des dépenses est attribuée à une nouvelle baisse des prix.

Les antidépresseurs les plus couramment utilisés, tant en termes de nombre de patients que de nombre de DDD, sont les antidépresseurs à base d'escitalopram (Sipraléxa® et génériques). Depuis 2016, cette molécule est également responsable de la plupart des dépenses au sein du groupe des antidépresseurs.

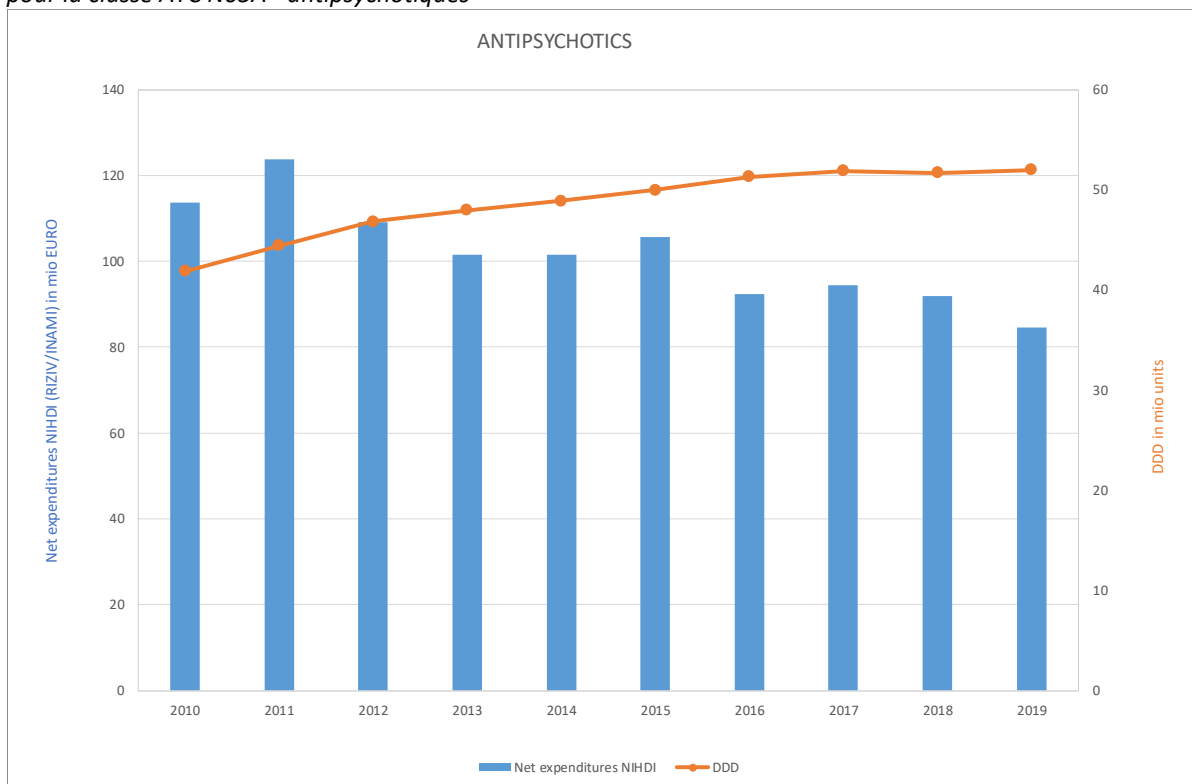
Si l'on examine le nombre de patients, ce nombre reste relativement stable pour la plupart des antidépresseurs. Seule la molécule trazodone se distingue comme antidépresseur avec un nombre croissant de patients. Toutefois, cette augmentation ne se reflète ni dans le nombre de DDD ni dans les dépenses. Le nombre total de patients sous antidépresseurs ne présente aucun changement significatif. En 2019, une légère augmentation a été observée par rapport à 2018 (à hauteur de 1,4 %).

Figure 81 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publics 2016 – 2019) pour la classe ATC N06A - antidépresseurs



Conclusion : L'évolution récente pour les antidépresseurs est relativement limitée. Le nombre de patients est resté plutôt stable pendant trois années consécutives et affiche une légère augmentation en 2019. Cette augmentation se reflète dans le nombre de DDD, qui a augmenté un peu plus fortement en 2019 qu'au cours des années précédentes. En revanche, les dépenses affichent une légère tendance à la baisse au cours des quatre dernières années.

Figure 82 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC N05A - antipsychotiques



La tendance à la hausse de la consommation de DDD que l'on observe depuis un certain temps s'est aplaniée depuis 2017. Les dépenses affichent une tendance générale à la baisse, qui se poursuit en 2018 et 2019, après une légère augmentation en 2017.

Figure 83 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC N05A - antipsychotiques

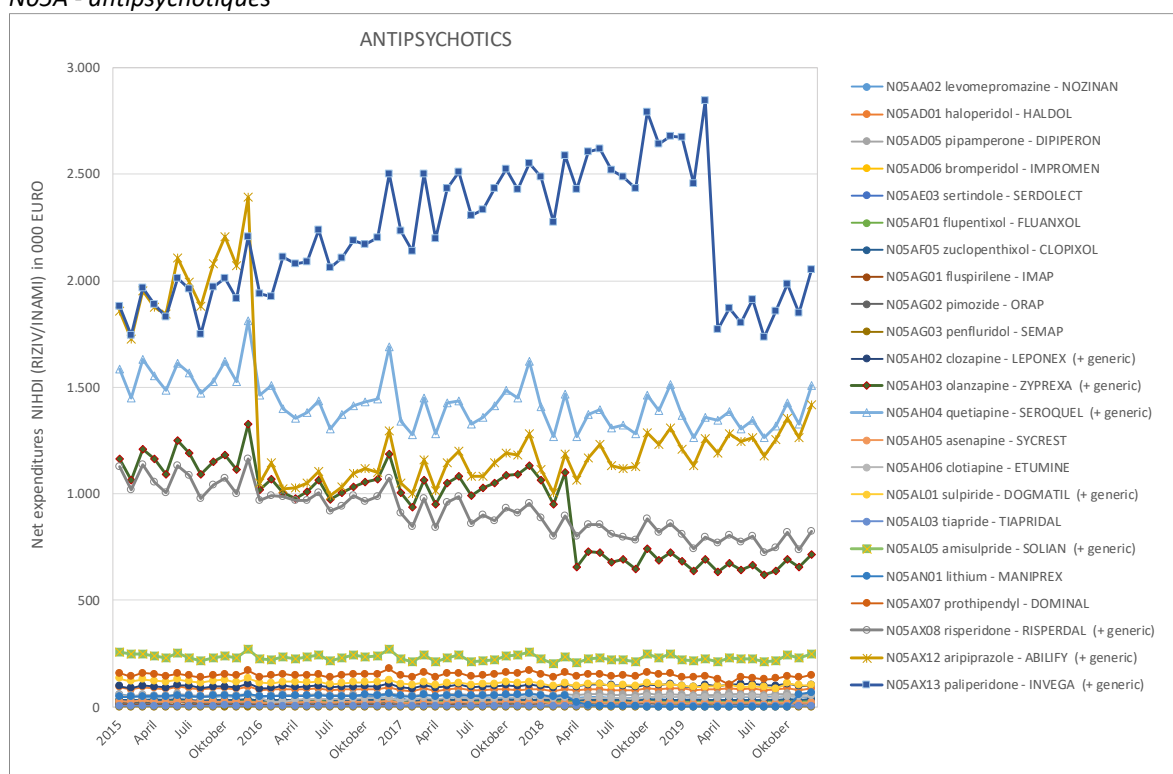


Figure 84 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC N05A - antipsychotiques

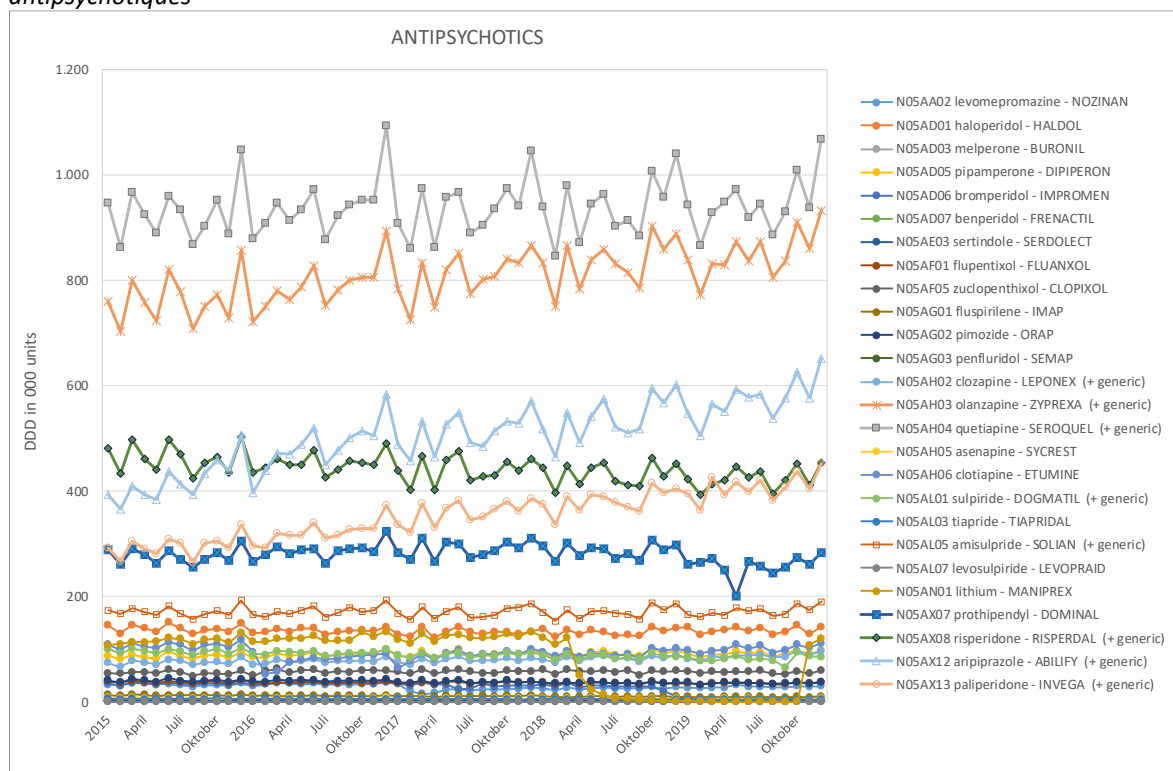
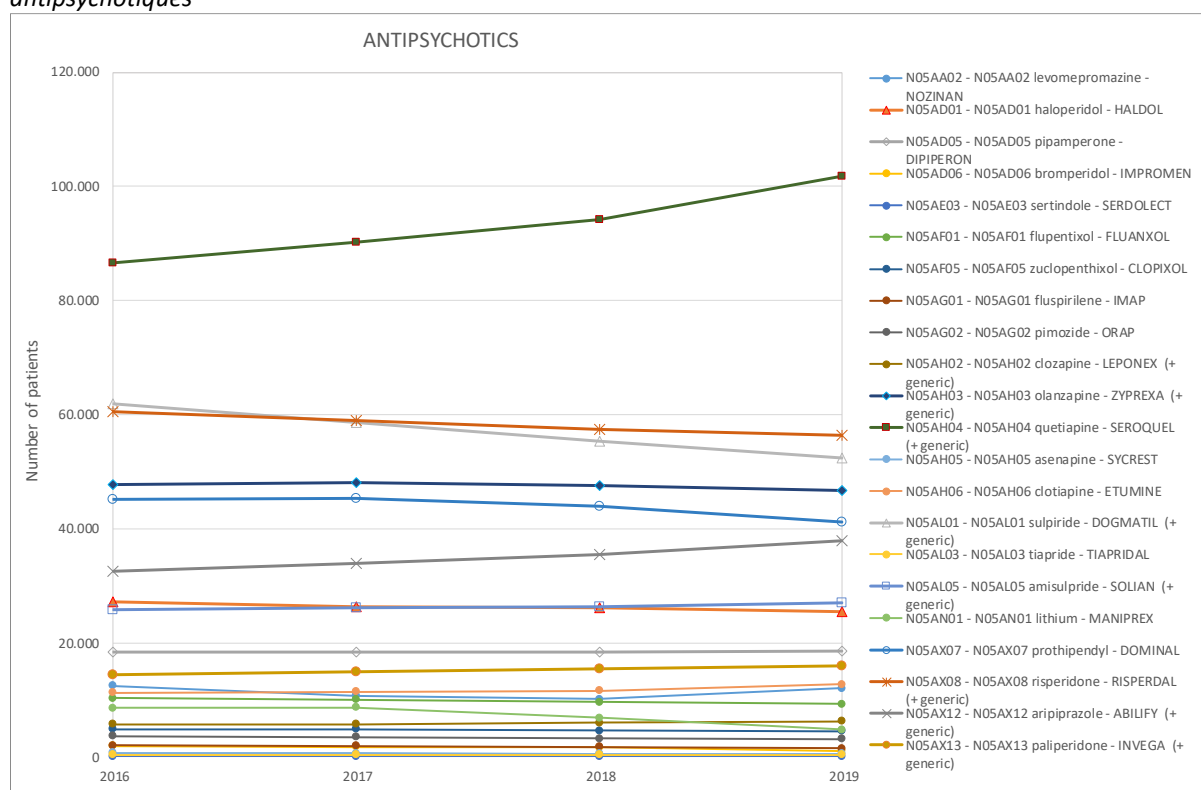


Figure 85 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC N05A - antipsychotiques



En 2018 et 2019, une baisse des dépenses est observée pour les antipsychotiques. Cette baisse est principalement due à la baisse des dépenses pour l'olanzapine (2018) et pour la palipéridone (2019).

Les dépenses pour l'olanzapine affichent une diminution significative en avril 2018. A ce moment, une baisse de prix a été mise en œuvre par la firme pour diverses spécialités à base d'olanzapine. Cette baisse de prix faisait suite à l'instauration desdits prix plafonds, mesure par laquelle les conditionnements plus chers risquaient d'être supprimés du remboursement.

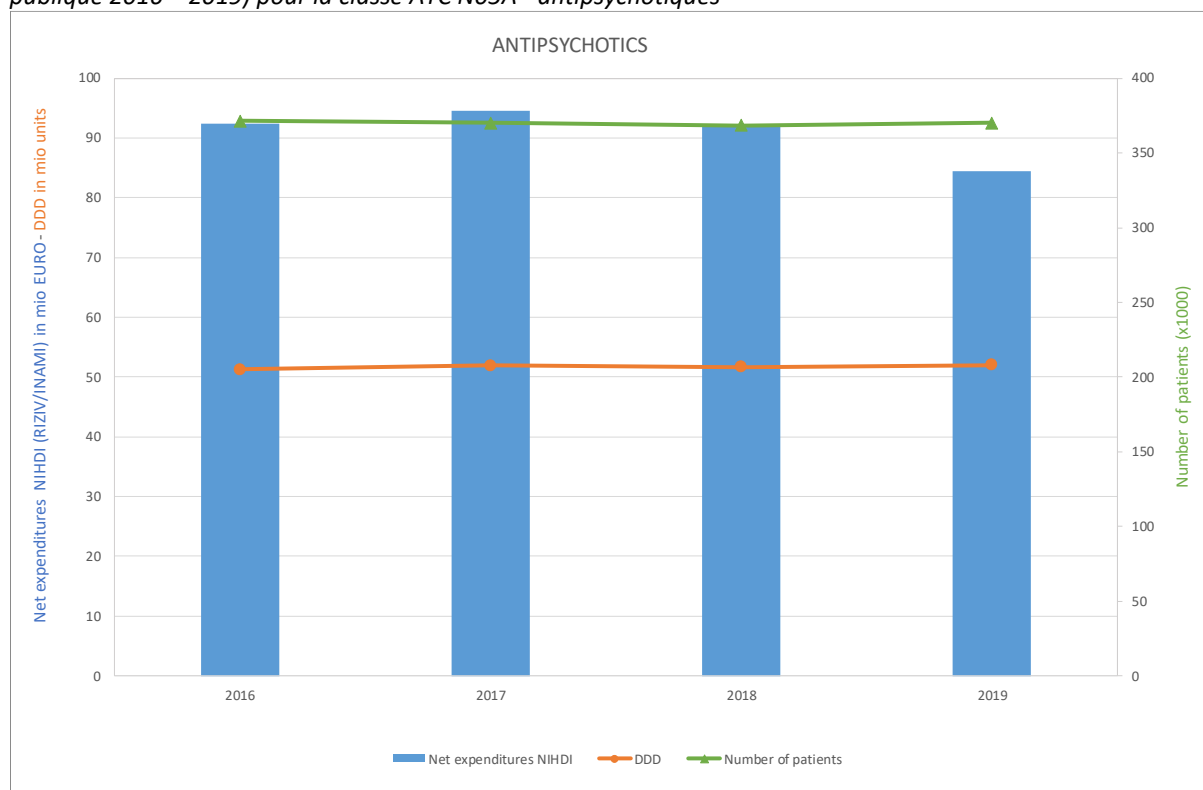
En avril 2019, le système de remboursement de référence a été appliqué à la palipéridone (Invega®). Par conséquent, le graphique des dépenses de cette molécule affiche une nette diminution. La palipéridone reste toutefois responsable de la majorité des dépenses pour les antipsychotiques (29 % des dépenses en 2019). Par ailleurs, la tendance à la hausse des dépenses pour cette molécule se poursuit même après l'application du système de remboursement de référence. Les dépenses pour Abilify® et ses génériques (aripiprazole) ont légèrement augmenté depuis 2017, tandis que les dépenses pour les molécules à base de rispéridone (risperdal et génériques) diminuent légèrement. Les dépenses consacrées à d'autres médicaments parmi les antipsychotiques restent relativement stables au cours des trois dernières années, à l'exception de quelques pics saisonniers et des dépenses relatives au lithium (voir ci-dessous).

Bien que la palipéridone représente une grande partie des dépenses, cela ne se reflète ni dans le nombre de patients ni dans le nombre de DDD. L'antipsychotique le plus couramment utilisé, que ce soit en nombre de patients ou en nombre de DDD, est la quétiapine (Seroquel® et génériques). Le nombre de patients traités par quétiapine augmente d'année en année. Pour les autres antipsychotiques, on observe en l'occurrence une diminution qui compense l'augmentation attribuée au Seroquel® et aux génériques. De ce fait, le nombre total de patients traités par antipsychotiques reste stable.

L'utilisation exprimée en DDD a également peu évolué au cours des dernières années. Cela vaut pour tous les antipsychotiques, à l'exception des médicaments à base de lithium (voir ci-dessous).

Une attention particulière peut être accordée au lithium. L'impact des dépenses de cette molécule au sein des antipsychotiques est relativement limité. Le nombre de patients et le nombre de DDD sont également relativement faibles par rapport au total. Toutefois, la cassure claire des trois courbes (dépenses, nombre de patients et nombre de DDD) début 2018 est notable. Cette baisse prononcée est due à l'indisponibilité à long terme du Maniprex®. Depuis le 1er novembre 2019, Camcolit® (également à base de lithium) est une alternative remboursable pour les troubles bipolaires, ce qui se traduit par une augmentation des courbes concernées.

Figure 86 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC N05A - antipsychotiques



Conclusion : La consommation d'antipsychotiques n'a pas changé de façon significative au cours des trois dernières années. Le nombre de patients et le nombre de DDD restent stables. Les dépenses ont légèrement diminué en 2018 et 2019 en raison respectivement du prix plafond de l'olanzapine et de l'application du système de remboursement de référence pour la palipéridone.

N03A – ANTIÉPILEPTIQUES

Figure 87 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publiques 2010 – 2019) pour la classe ATC N03A - antiépileptiques

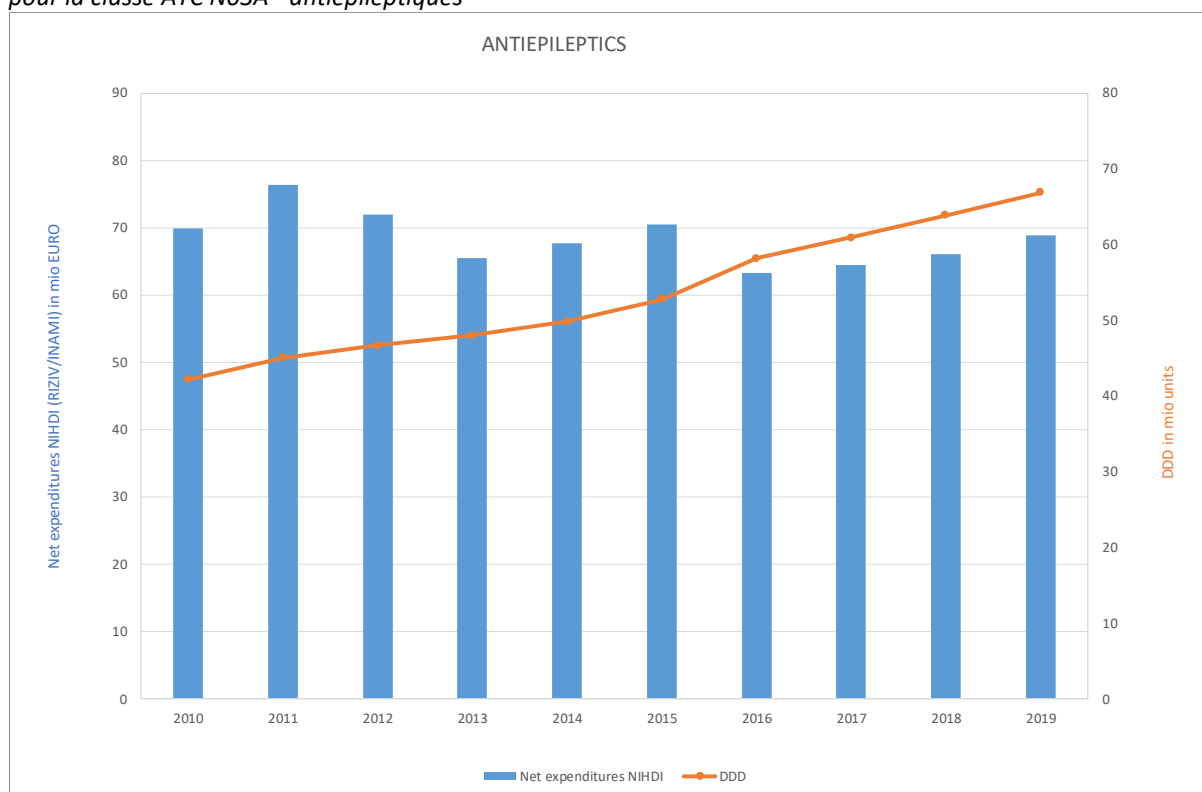


Figure 88 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC N03A - antiépileptiques

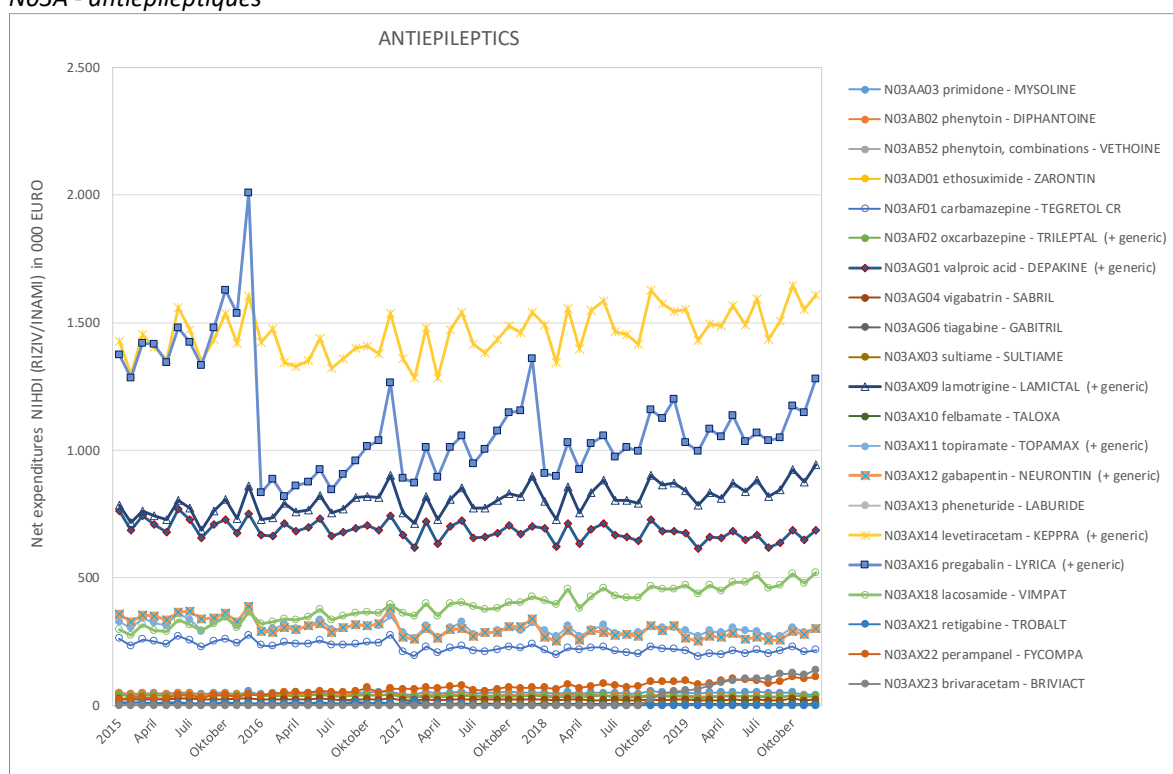


Figure 89 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC N03A - antiépileptiques

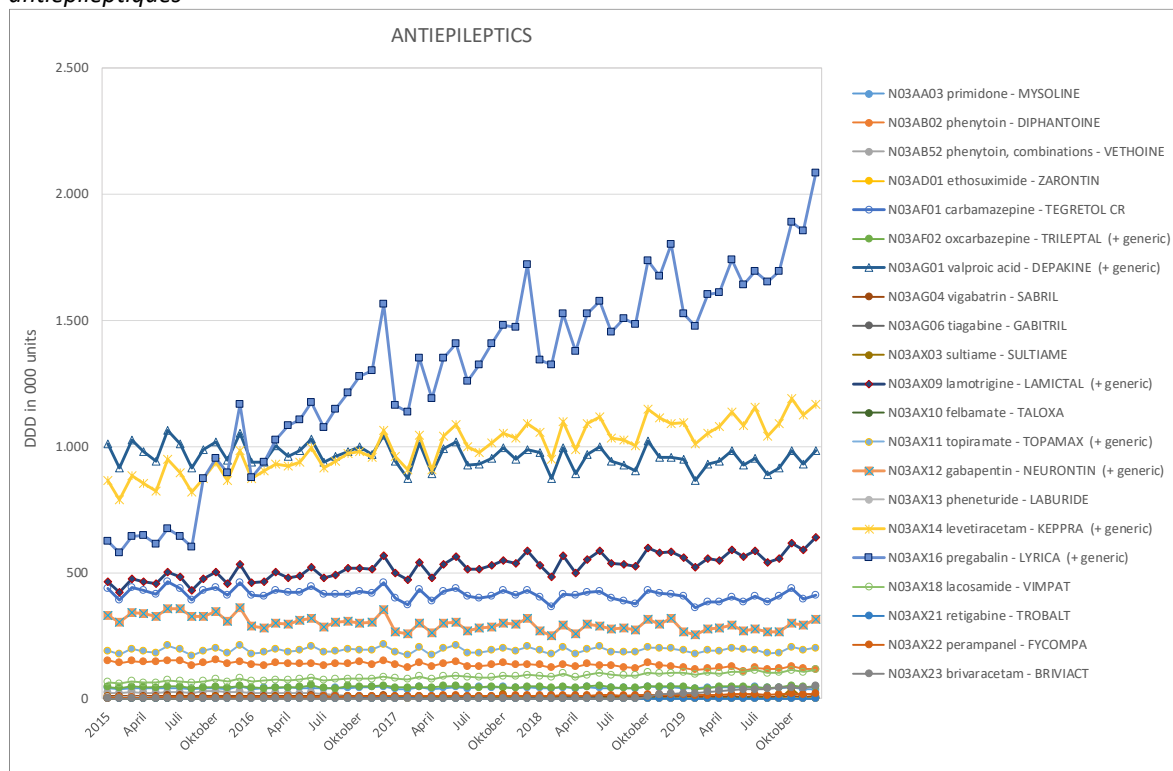
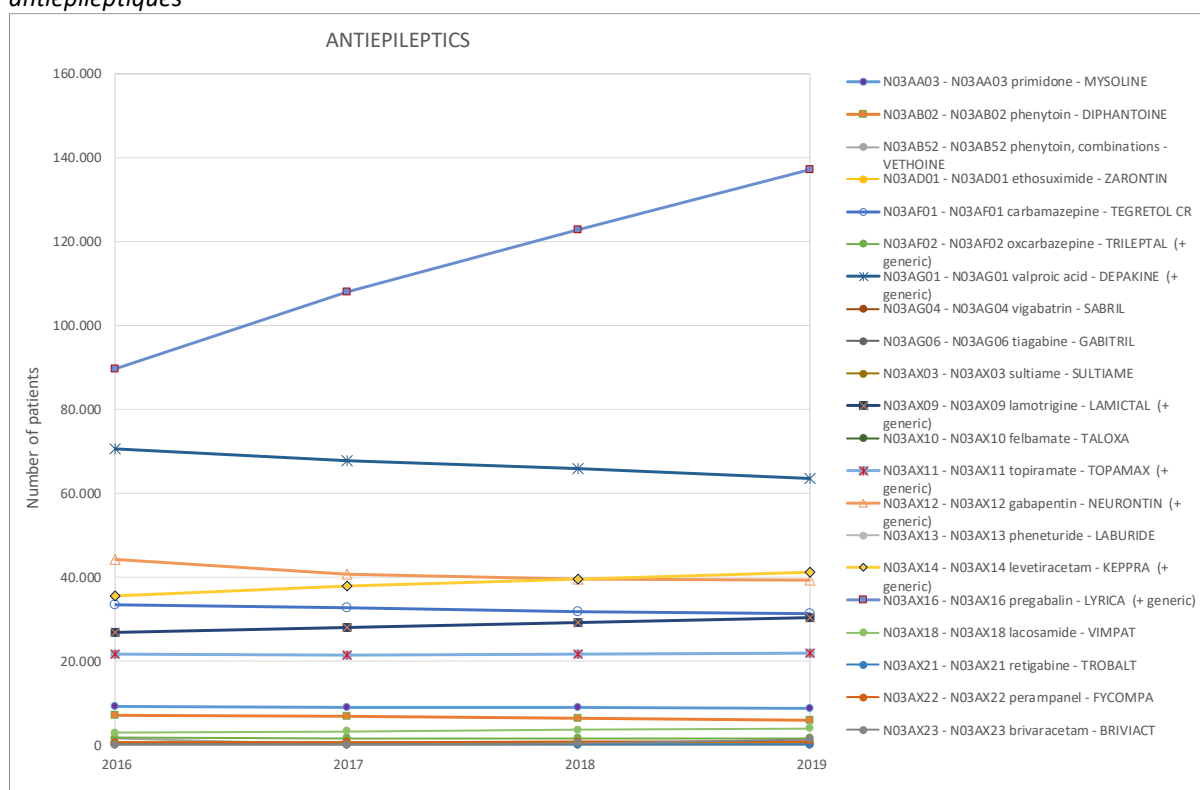


Figure 90 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC N03A - antiépileptiques



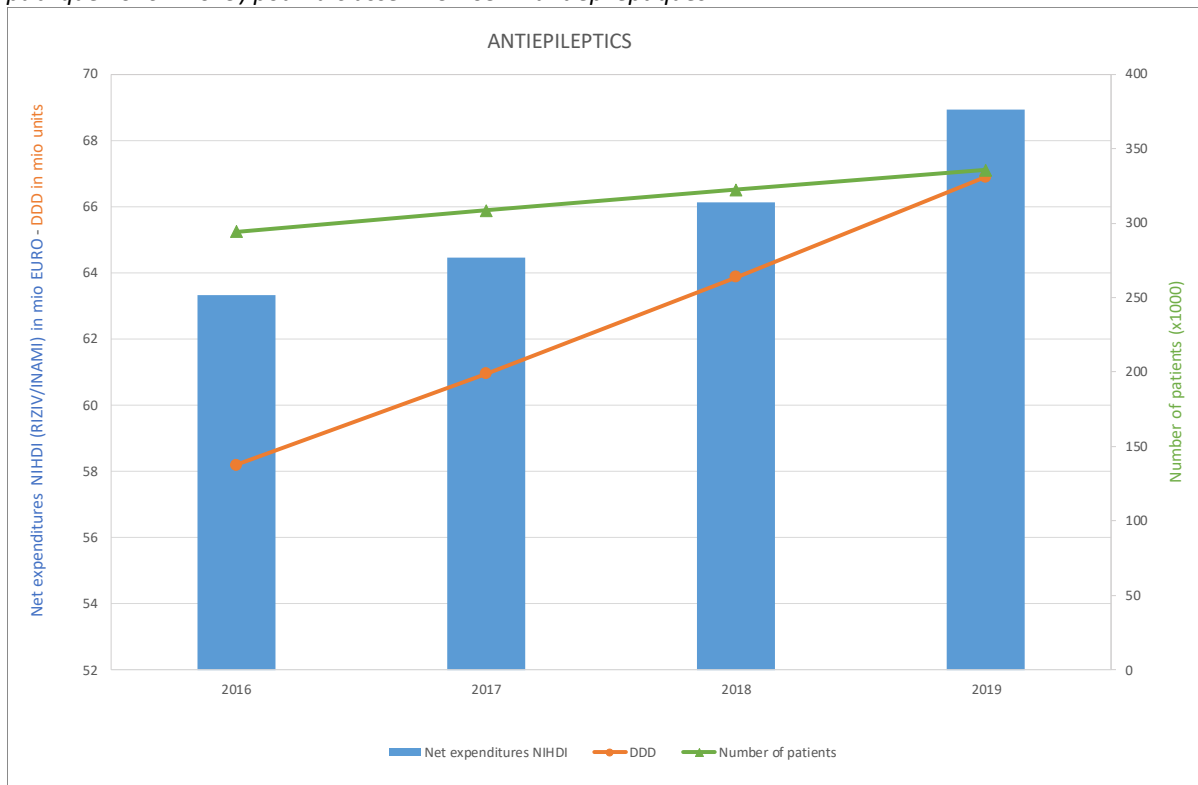
Les dépenses consacrées aux antiépileptiques ont connu une légère tendance à la hausse au cours des trois dernières années. Cette tendance à la hausse n'est pas due à une molécule particulière. Elle semble être la somme des dépenses stables à modérément croissantes de la plupart des molécules de ce groupe. La diminution significative des dépenses observée pour la prégabaline début 2016 est attribuée à l'ouverture du système de remboursement de référence pour cette molécule.

En termes de nombre de patients, on note une très forte augmentation pour Lyrica® et ses génériques. Il convient de tenir compte du fait que la prégabaline a également d'autres indications (troubles anxieux et douleurs neuropathiques) et que Lyrica® est remboursé au chapitre I depuis le 1^{er} septembre 2015. En 2019 seuls 1,5% des patients ont reçu de la prégabaline remboursée en catégorie A (traitement complémentaire des crises d'épilepsie partielles, qui répondent à des conditions spécifiques ; autorisation du médecin-conseil); 98,5% des patients ont été traités avec de la prégabaline remboursée en catégorie B (Chapitre I). En raison de la forte part de la prégabaline, un calcul du nombre de patients traités par antiépileptiques sur base de la classe ATC N03A mène à une surestimation. En effet, une grande partie des patients traités par Lyrica® ou ses génériques utiliseront ce médicament pour une indication tout autre que l'épilepsie. Sur la base de ces données, il est donc difficile de tirer des conclusions définitives sur le nombre de patients traités par antiépileptiques. Cependant, il a été calculé que si Lyrica® et ses génériques n'étaient pas pris en compte, le nombre de patients recevant un remboursement pour des antiépileptiques serait plutôt stable, voire légèrement en baisse. Le fait que l'augmentation des dépenses soit moins prononcée que le nombre croissant de patients peut s'expliquer par la baisse de prix subie par la prégabaline début 2016 à la suite de l'ouverture du cluster de référence.

Le nombre de patients traités par Depakine® et ses génériques affiche une tendance à la baisse. Le nombre de patients traités par Keppra® et ses génériques augmente, quant à lui, légèrement. Aucune évolution marquée n'est observée pour les autres molécules.

Les données sur le nombre de DDD reflètent les tendances observées dans le nombre de patients. Outre une légère augmentation pour les spécialités à base de lévétiracétam (Keppra® et génériques), la forte augmentation pour la prégabaline est en l'occurrence aussi particulièrement perceptible. Le raisonnement cité ci-dessus pour le nombre de patients peut être suivi ici également.

Figure 91 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC N03A - antiépileptiques



Conclusion : Les dépenses, le nombre de patients et la consommation de DDD affichent une tendance clairement à la hausse au cours des dernières années. La vigilance est de mise quant à l'interprétation du fait que la prégabaline, qui pèse relativement lourd dans ce groupe, peut également être utilisée pour des indications autres que l'épilepsie.

B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES

Figure 92 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC B02B - vitamine K et autres hémostatiques

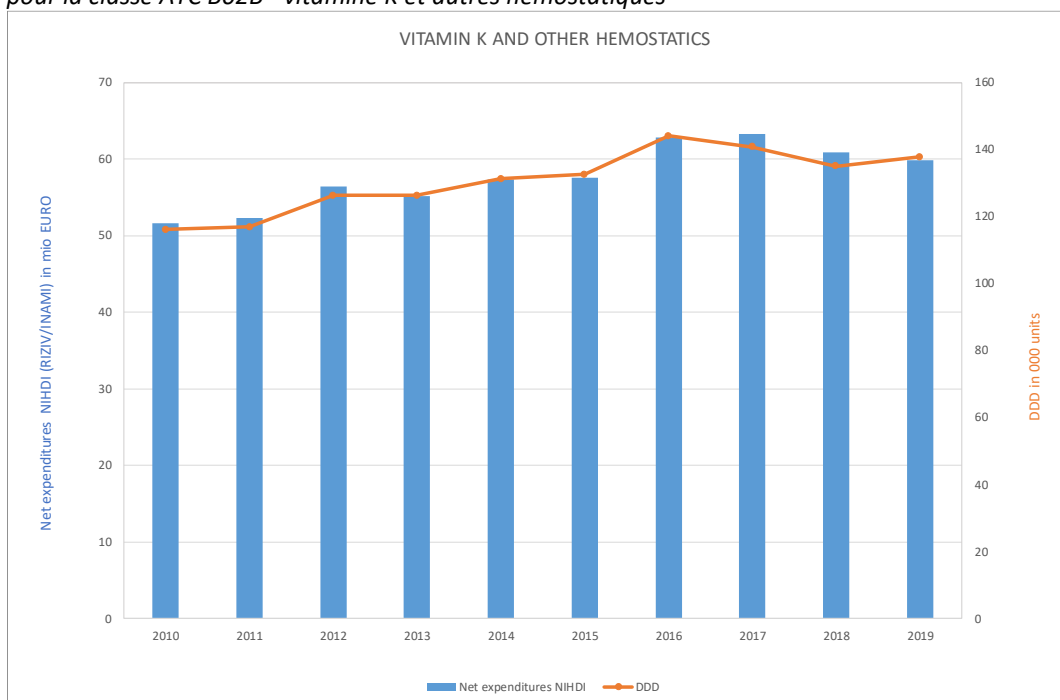
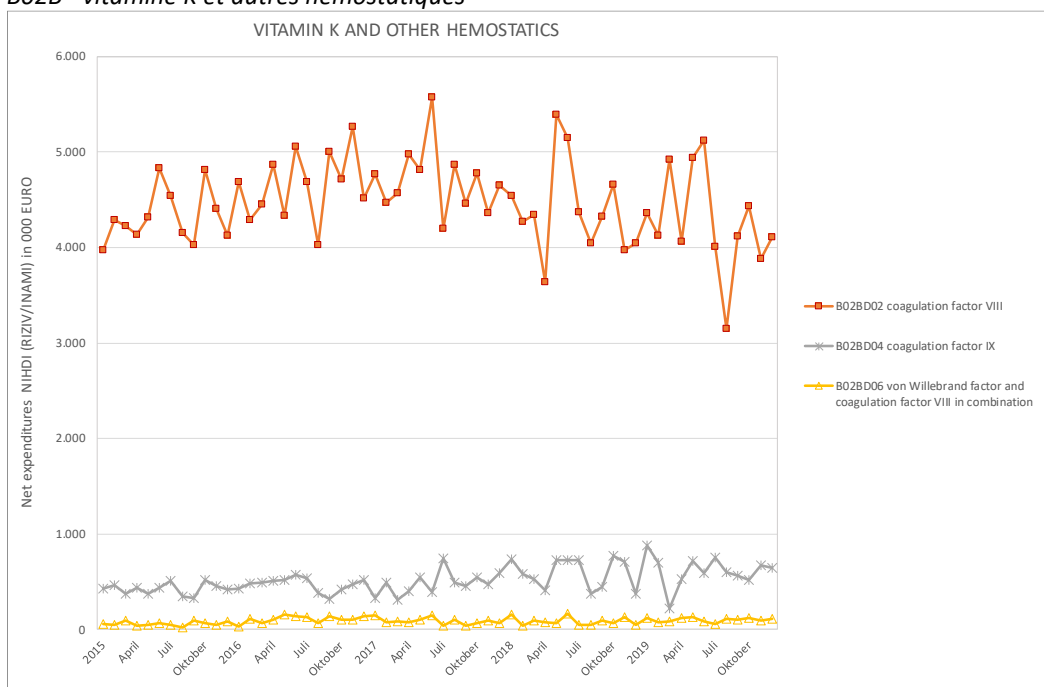
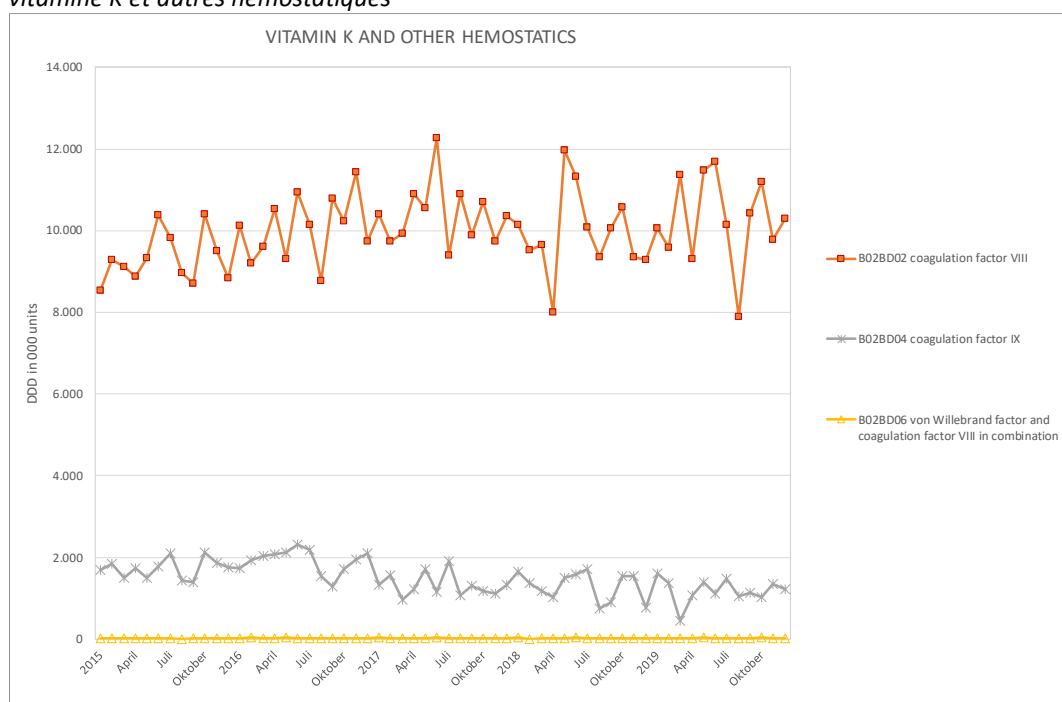


Figure 93 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC B02B - vitamine K et autres hémostatiques



B02BD02: ADVATE, ADYNOVI, AFSTYLA, ELOCTA, FACTANE, HELIXATE NEXGEN, JIVI, KOGENATE, KOVALTRY, NUWIQ, OCTANATE, REFACTO
 B02BD04: ALPROLIX, BENEFIX, IDELVION, NONAFAC
 B02BD06: HAEMATE P, WILATE

Figure 94 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC B02B - vitamine K et autres hémostatiques

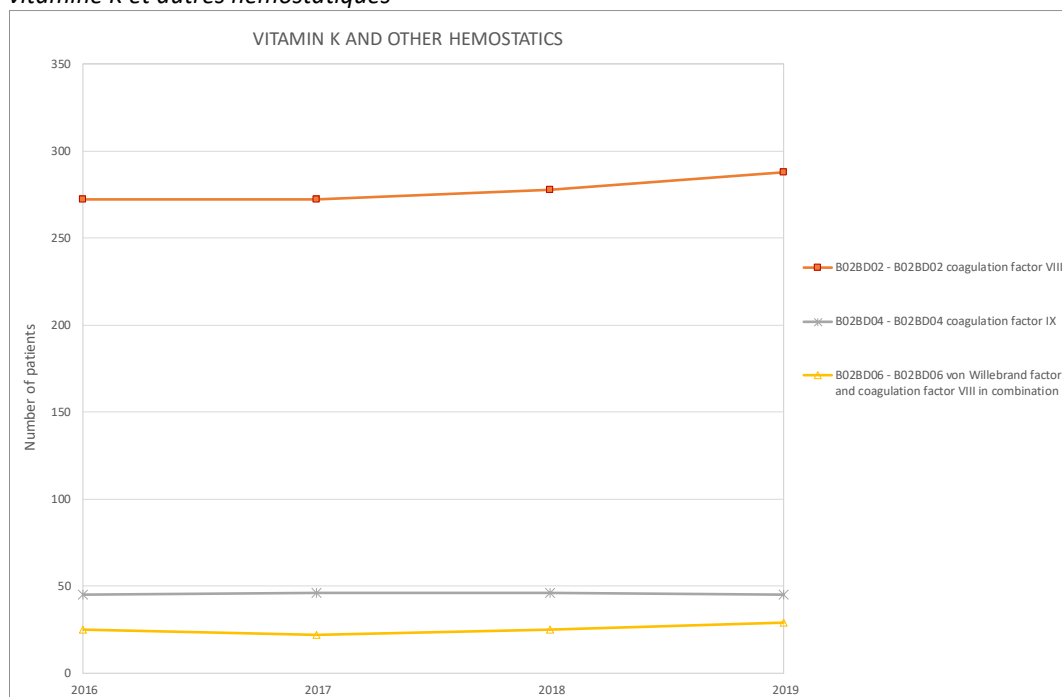


B02BD02: ADVATE, ADYNOVI, AFSTYLA, ELOCTA, FACTANE, HELIXATE NEXGEN, JIVI, KOGENATE, KOVALTRY, NUWIQ, OCTANATE, REFACTO

B02BD04: ALPROLIX, BENEFIX, IDELVION, NONAFAC

B02BD06: HAEMATE P, WILATE

Figure 95 : évolution du nombre de patients annuel (officine publiques 2016 – 2019) pour la classe ATC B02B - vitamine K et autres hémostatiques



B02BD02: ADVATE, ADYNOVI, AFSTYLA, ELOCTA, FACTANE, HELIXATE NEXGEN, JIVI, KOGENATE, KOVALTRY, NUWIQ, OCTANATE, REFACTO

B02BD04: ALPROLIX, BENEFIX, IDELVION, NONAFAC

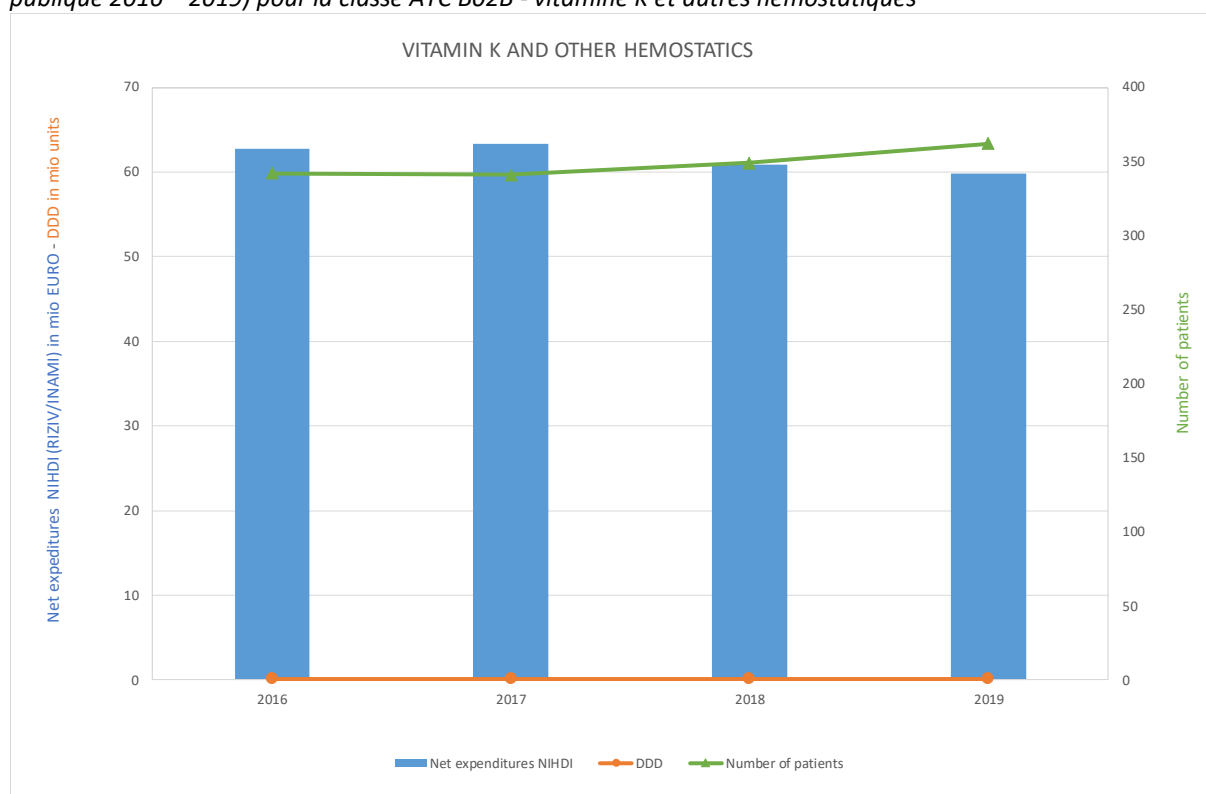
B02BD06: HAEMATE P, WILATE

Le 1^{er} juillet 2017, Kogenate® et Helixate Nexgen® ont été soumis à une baisse de prix du fait que le facteur de coagulation VIII était sur le marché depuis 18 ans. Cela se traduit par une tendance à la baisse des dépenses pour cette molécule depuis 2017. Les dépenses pour le facteur de coagulation IX (Alprolix®, Benefix®, Idelvion® et Nonafact®) augmentent légèrement. Etant donné que le facteur de coagulation VIII est responsable de la grande majorité des dépenses dans le groupe étudié, la diminution des dépenses pour cette molécule se traduit dans les dépenses du groupe. Une tendance à la baisse y a également été observée depuis 2017.

Le nombre de patients traités reste relativement stable. En 2019, une légère augmentation a été observée. Il est à noter qu'il s'agit de maladies rares de sorte qu'une faible augmentation du nombre absolu de patients mène à une augmentation visible.

La consommation de DDD fluctue légèrement : après une baisse en 2017 et 2018, une augmentation limitée est à nouveau observée en 2019.

Figure 96 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC B02B - vitamine K et autres hémostatiques



Le nombre de DDD consommées n'est pas visible sur le graphique ci-dessus. Elles s'élevaient en 2016, 2017, 2018 et 2019 respectivement à : 144.083, 140.803, 135.043 et 137.752.

M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE

Figure 97 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC M05B - médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse

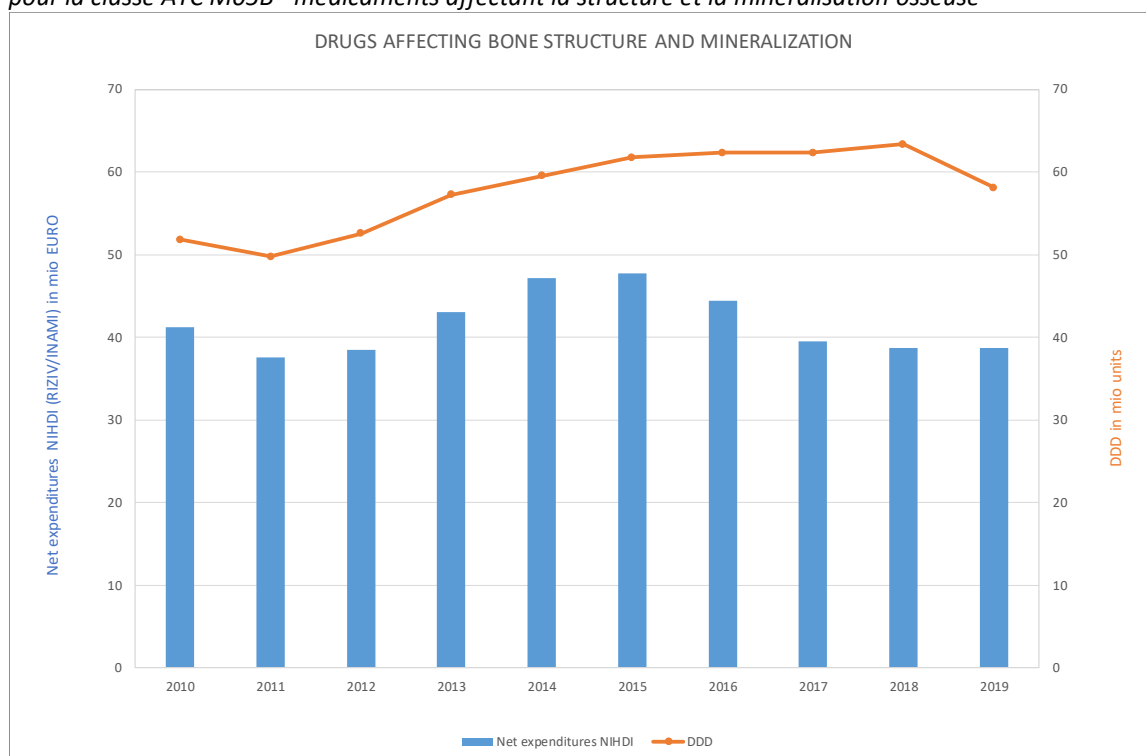
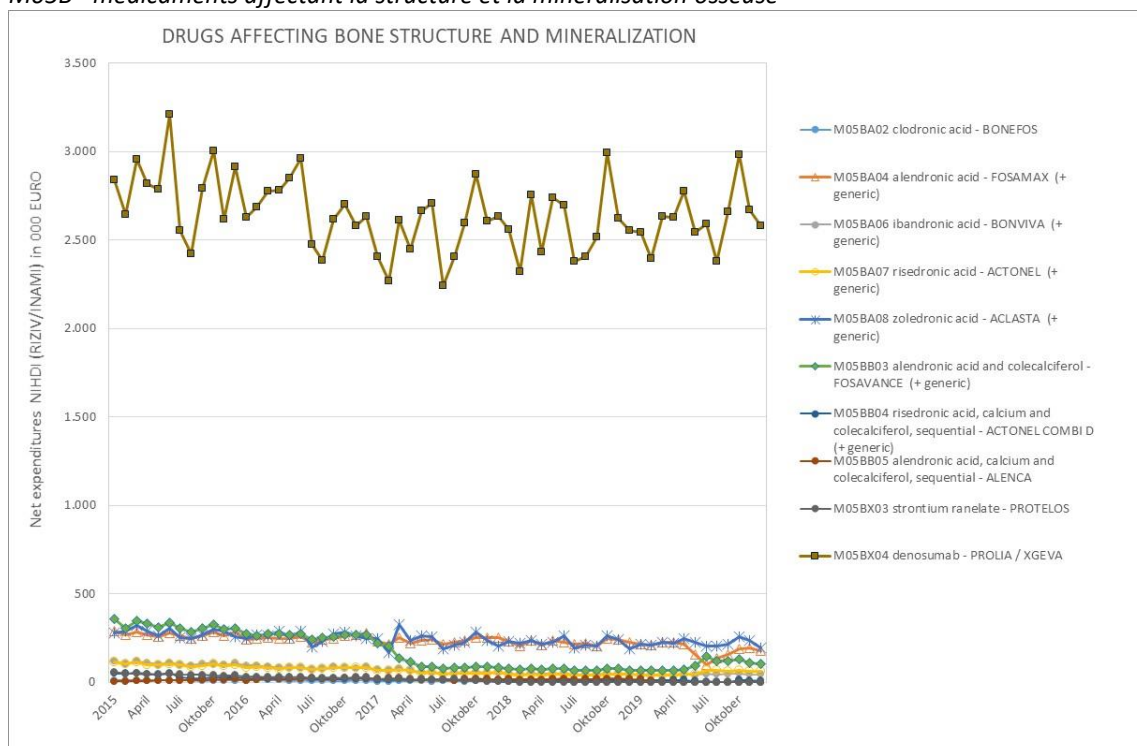


Figure 98 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC M05B - médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse



La baisse des dépenses des médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse, clairement visible à partir de 2015, s'est stabilisée depuis 2017. Cette stabilisation des dépenses pour la classe est également observée lorsque l'on regarde au niveau des molécules individuelles. Il est frappant de constater qu'une molécule, à savoir denosumab (Prolia® / Xgeva®), représente la majorité des dépenses de cette classe. En 2019, 81 % des dépenses de la classe ATC M05B ont été consacrées à denosumab (dont Prolia® et Xgeva® représentent respectivement 37% et 44% des dépenses pour la classe MB05). Le 1^{er} mars 2017, le combi-cliff a été appliqué à Fosavance® et ses génériques, ce qui se traduit par une diminution des dépenses pour ces molécules. En 2019, les dépenses pour Fosamax® (diminution) et Fosavance® (augmentation) ont affiché une cassure temporaire en raison de l'indisponibilité provisoire de Fosamax® (voir ci-dessous).

Alors que les spécialités à base de denosumab (Prolia® / Xgeva®) sont responsables d'une majorité des dépenses (rapport Prolia® / Xgeva® en 2019 : 46% et 54%), Fosamax® (et ses génériques) occupe la première place en termes de nombre de patients. Cependant, mi-2019, le nombre de patients traités par Fosamax® diminue de façon significative. Cette baisse soudaine est due à l'indisponibilité temporaire. Parallèlement, on observe une augmentation du nombre de patients traités par Fosavance®. Cette augmentation peut s'expliquer par le passage de Fosamax® à des alternatives en raison de son indisponibilité. Une augmentation simultanée est également observée pour Actonel®, mais dans une moindre mesure. Alenca® n'est plus commercialisé depuis début 2019, ce qui se traduit par une extinction du nombre de patients.

Si l'on examine la consommation en DDD, on constate que les spécialités à base de denosumab (Prolia® / Xgeva®) sont les plus utilisées (rapport Prolia® / Xgeva® en 2019: 42% / 58%) et que cette utilisation affiche une évolution croissante. Parmi les autres médicaments, on observe une réflexion des données sur le nombre de patients : une diminution marquée de Fosamax® (et génériques) qui est (partiellement) compensée par une augmentation de Fosavance® et, dans une moindre mesure, d'Actonel®. La suppression d'Alenca® a également un impact au niveau des DDD début 2019.

Figure 99 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC M05B - médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse

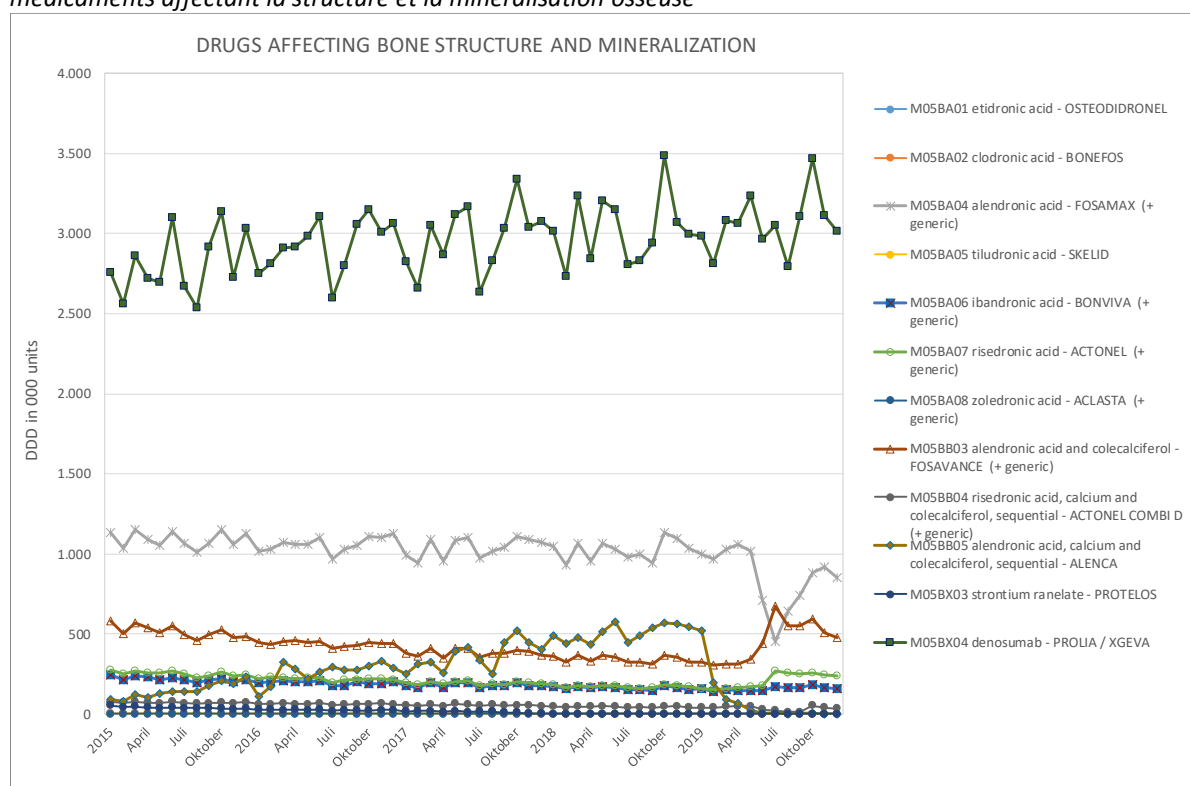


Figure 100 : évolution du nombre de patients mensuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC M05B - médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse

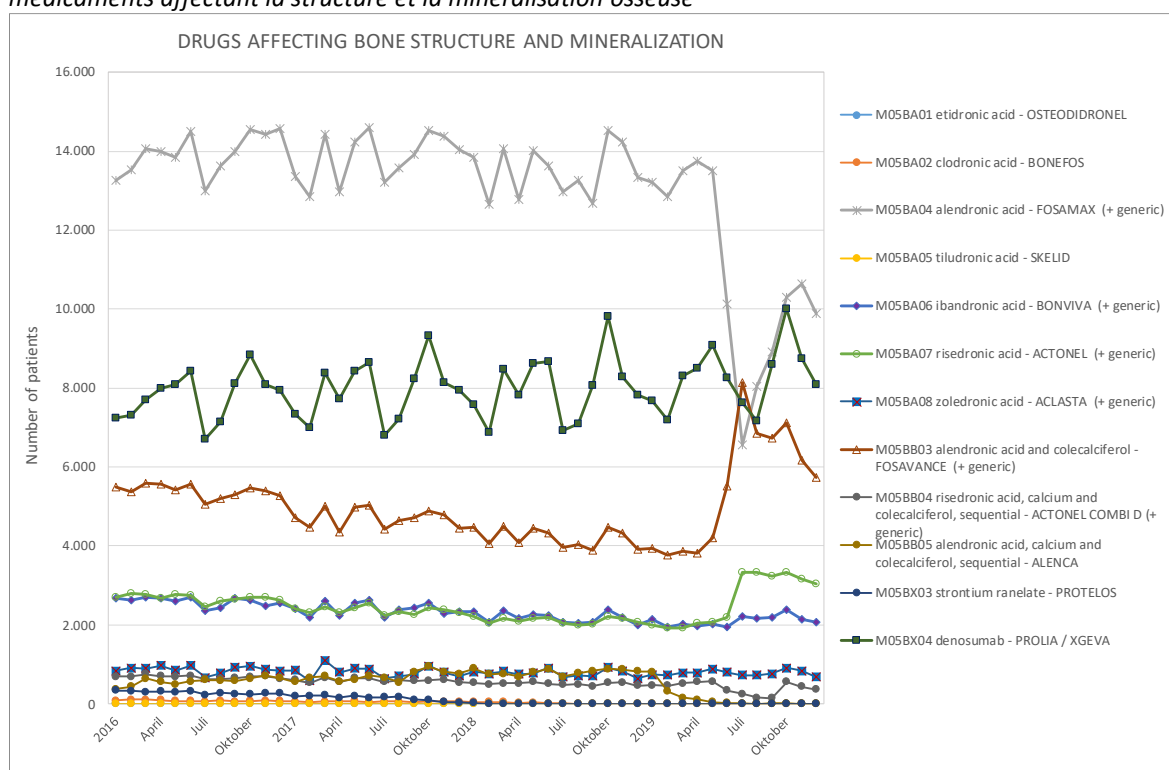
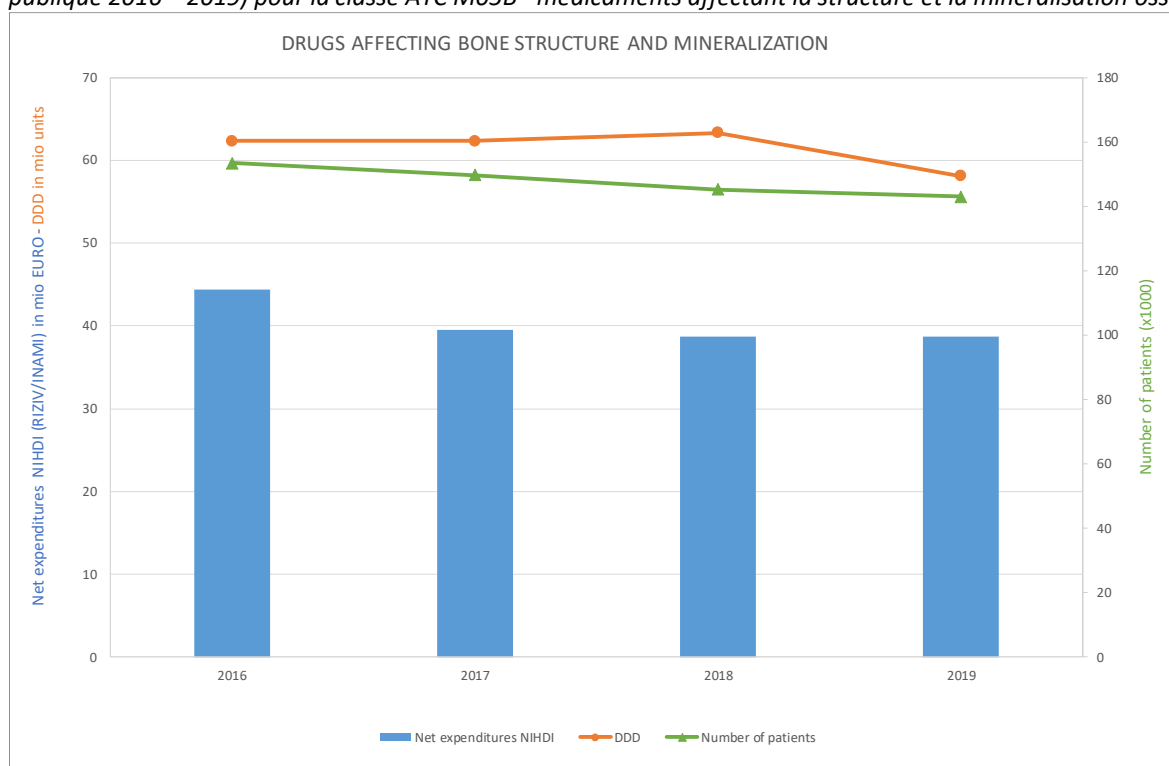


Figure 101 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC M05B - médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse



Conclusion : Les dépenses de cette classe se stabilisent. Le nombre de patients affiche une légère tendance à la baisse tandis que les DDD sont légèrement à la hausse. Ce n'est qu'en 2019, et pour la première fois depuis 2011, qu'une diminution de l'utilisation en DDD est observée.

Depuis 2014, nous constatons une diminution claire des dépenses nettes, du nombre de patients traités et du nombre de DDD pour la classe ATC L03A - immunostimulants. Le changement le plus notable est la diminution de l'utilisation de la spécialité à base d'interféron bêta-1a, Avonex®.

Avonex® est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP). La forte baisse de l'utilisation de cette spécialité est probablement due au remboursement de nouveaux médicaments de première intention pour la sclérose en plaques, comme Aubagio® (L04AA31), Tecfidera® (L04AX07), Plegridy® (peginterféron bêta-1a), ...

En outre, un certain nombre de baisses de prix ont également été appliquées dans cette classe, ce qui explique également la baisse des dépenses nettes annuelles :

- Interféron bêta-1a :
 - o 01/01/2019 : mesure « vieux médicaments » (18 ans)
- Interféron bêta-1b :
 - o 01/03/2017 : régularisation de la mesure « médicaments biologiques » : pour les spécialités biologiques pour lesquelles une baisse de prix de 7,5 % a déjà été appliquée entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2017 dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques », une baisse de prix supplémentaire de 2,7 % a été opérée afin d'atteindre une baisse de prix totale de 10 %.
 - o 01/04/2018 : régularisation de la mesure « médicaments biologiques » : pour les spécialités biologiques pour lesquelles une baisse de prix de 10 % a déjà été appliquée avant le 1^{er} avril 2018 dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques », une baisse de prix supplémentaire de 5,56 % a été opérée afin d'atteindre une baisse de prix totale de 15 %.
- Peginterféron :
 - o 01/07/2017 : mesure « vieux médicaments » (12 ans)
- Filgrastim :
 - o 01/03/2017 : régularisation des « médicaments biologiques » : pour les spécialités biologiques pour lesquelles une baisse de prix de 7,5 % a déjà été appliquée entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2017 dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques », une baisse de prix supplémentaire de 2,7 % a été opérée afin d'atteindre une baisse de prix totale de 10 %.
 - o 01/04/2018 : régularisation des « médicaments biologiques » : pour les spécialités biologiques pour lesquelles une baisse de prix de 10 % a déjà été appliquée avant le 1^{er} avril 2018 dans le cadre de la mesure « médicaments biologiques », une baisse de prix supplémentaire de 5,56 % a été opérée afin d'atteindre une baisse de prix totale de 15 %.
- Pegfilgrastim :
 - o 01/01/2018 : mesure « vieux médicaments » (12 ans)
 - o 01/10/2019 : application « biocliff »
- Glatiramère :
 - o 01/07/2018 : mesure « vieux médicaments » (15 ans)

Figure 102 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles et du nombre de DDD (officine publique 2010 – 2019) pour la classe ATC L03A - immunostimulants

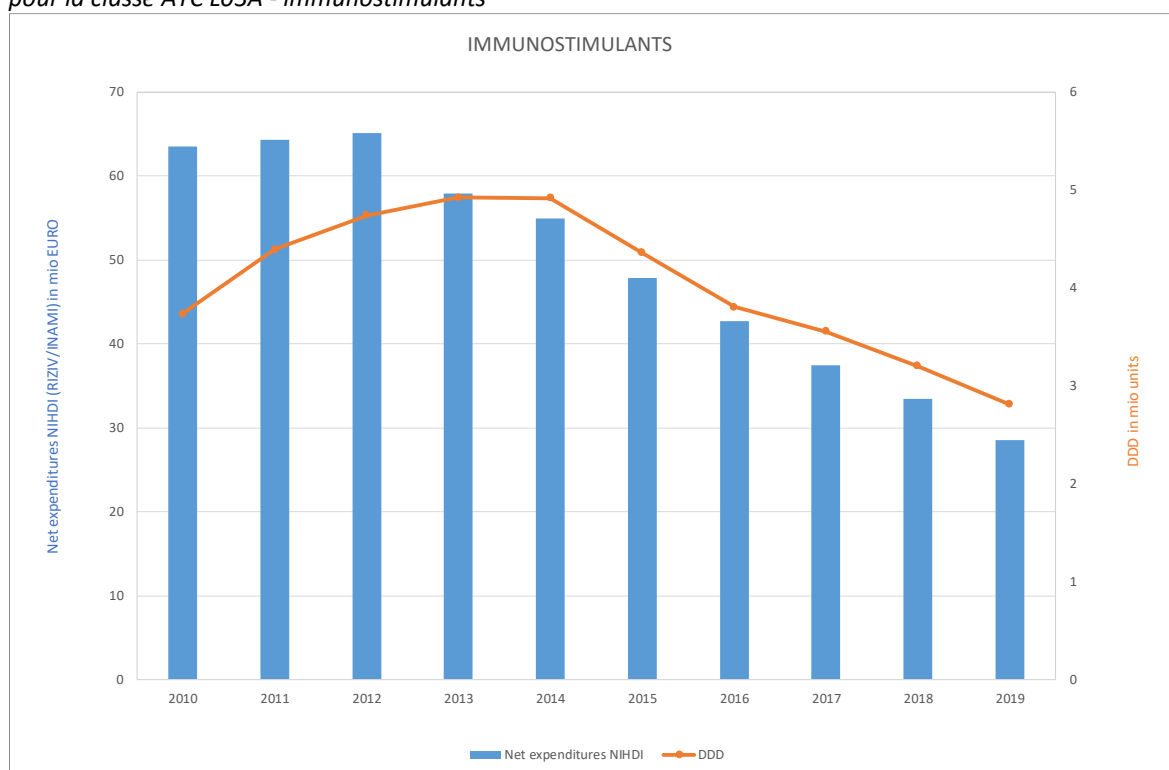


Figure 103 : évolution des dépenses INAMI nettes mensuelles (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC L03A - immunostimulants

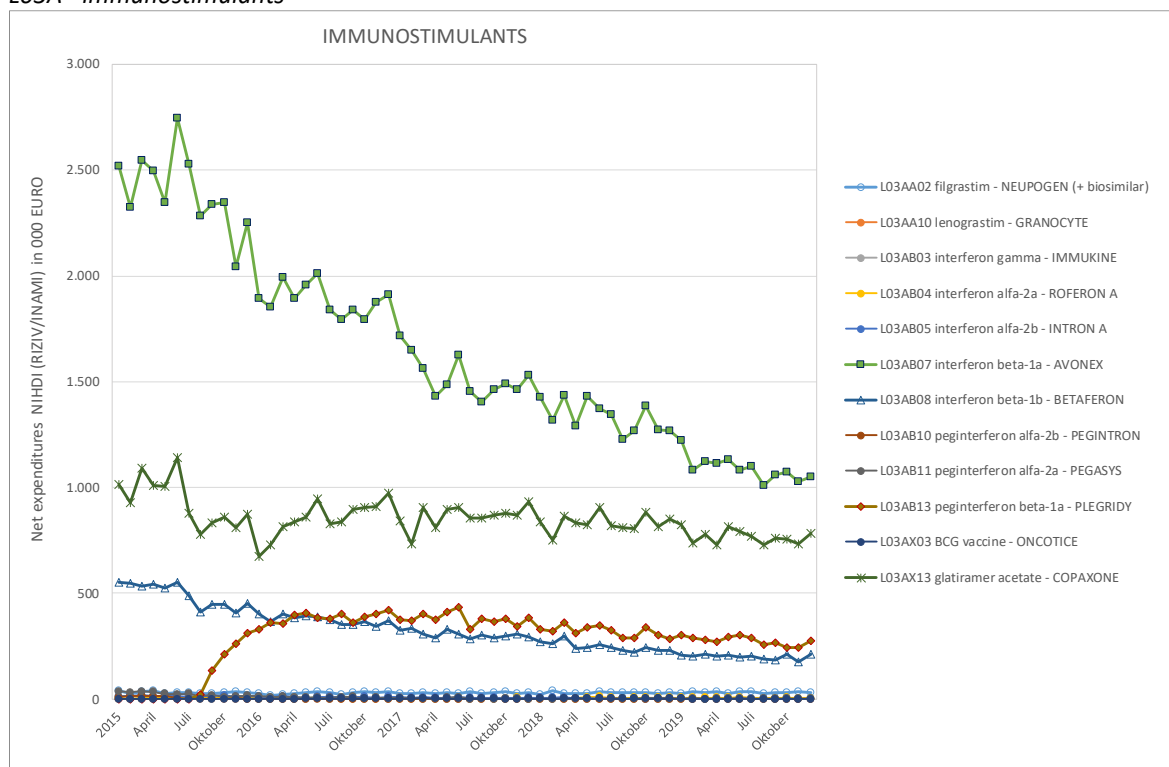


Figure 104 : évolution du nombre de DDD mensuel (officine publique 2015 – 2019) pour la classe ATC L03A - immunostimulants

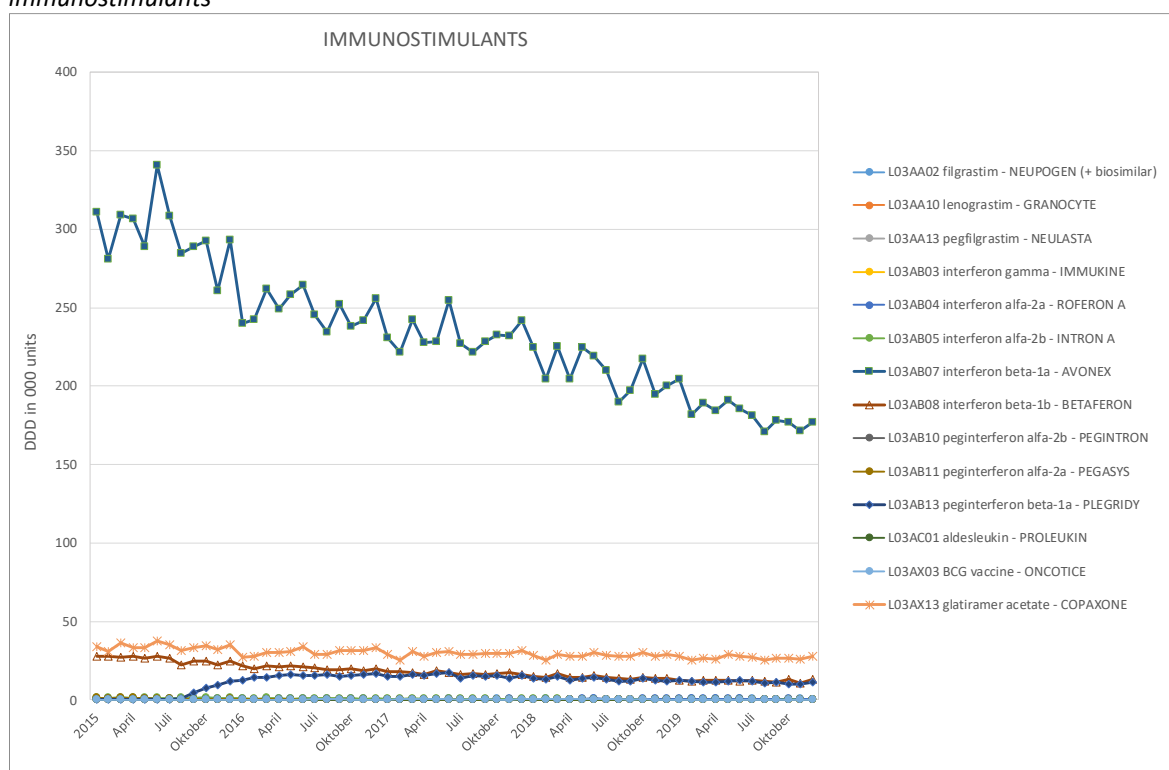


Figure 105 : évolution du nombre de patients annuel (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC L03A - immunostimulants

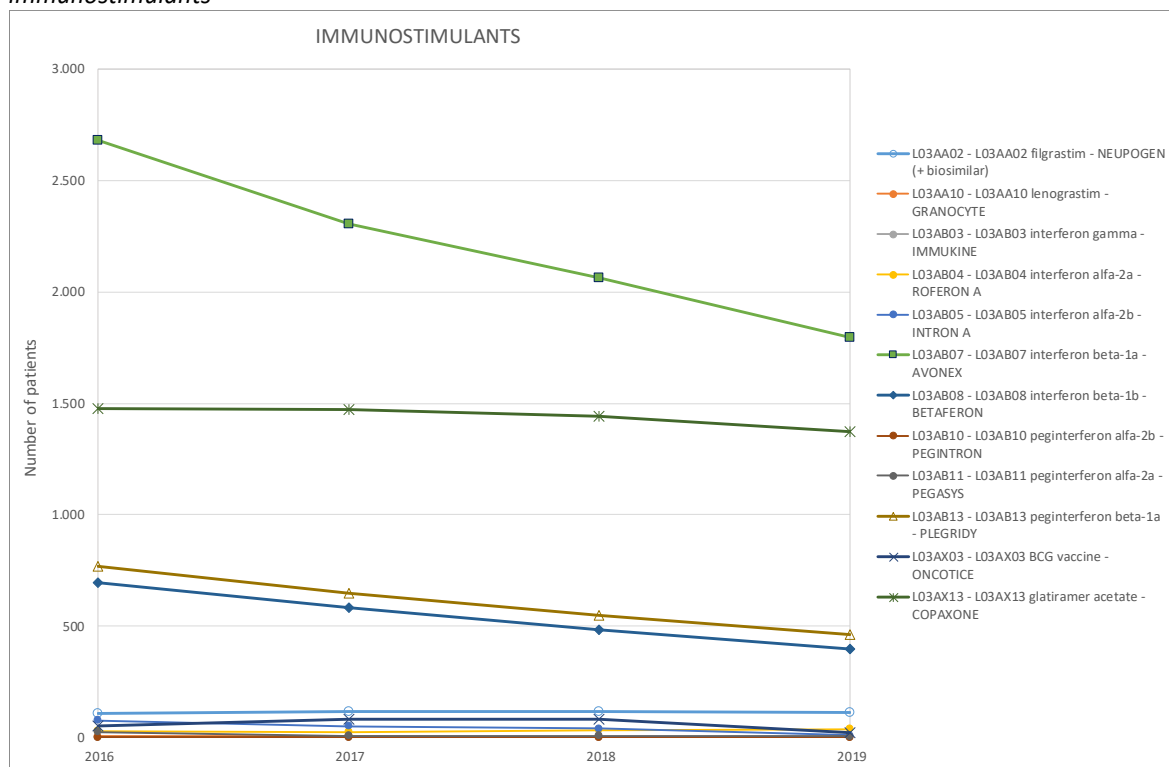
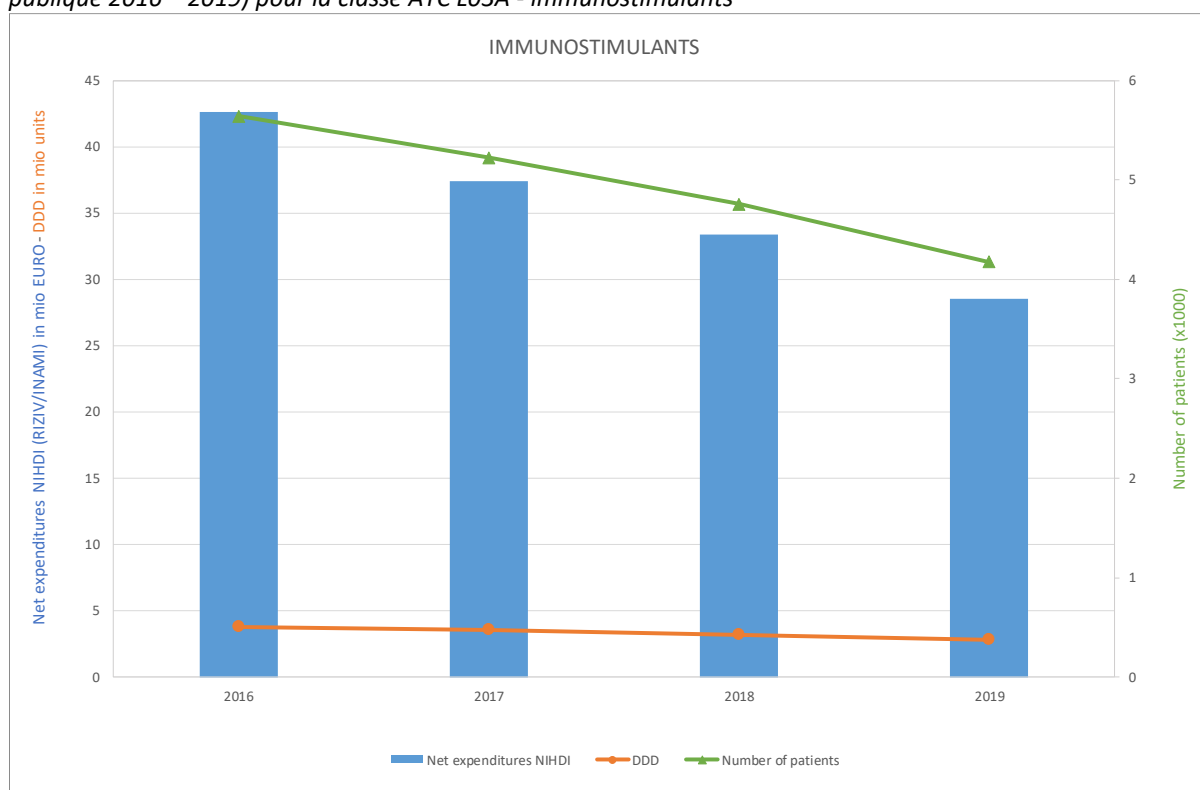


Figure 106 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles, du nombre de patients et du nombre de DDD (officine publique 2016 – 2019) pour la classe ATC L03A - immunostimulants



DOSSIERS

DOSSIER – IMMUNOTHÉRAPIE : INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

À ce jour (octobre 2020), sept inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont enregistrés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) :

ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, durvalumab, atezolizumab et avélumab.

Anti-CTLA-4

A ce jour, l'ipilimumab est le seul représentant de la classe des anti-CTLA-4.

L'**ipilimumab (Yervoy®)** est remboursé en monothérapie ou en association avec le nivolumab pour le traitement du mélanome (non résecable ou métastatique) avancé des patients adultes âgés de 18 ans ou plus, avec une performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1.

Yervoy® a été initialement remboursé sur base d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle et multicentrique comparant l'ipilimumab en monothérapie, l'ipilimumab en association avec un vaccin peptidique (gp100) et le gp100 en monothérapie chez les patients atteints d'un mélanome avancé précédemment traité. La survie globale médiane était de 10 mois avec l'ipilimumab +/- gp100 versus 6,4 mois avec le gp100 (hazard ratio 0,68).

Yervoy® a été remboursé en première ligne sur base d'une étude dans laquelle les patients étaient randomisés entre la chimiothérapie et l'ipilimumab ou la chimiothérapie et le placebo. La survie médiane était de 11,2 mois avec la chimiothérapie et l'ipilimumab, et de 9,1 mois avec la chimiothérapie et le placebo (hazard ratio 0,69). Plus tard, il s'est avéré que Keytruda® et Opdivo® induisaient une meilleure survie en comparaison directe avec l'ipilimumab avec un hazard ratio de 0,61 et 0,65, respectivement.

Dans l'étude CheckMate 067, Opdivo®, seul ou en association avec Yervoy®, a été comparé à Yervoy® seul. Le nivolumab seul et l'association du nivolumab et de l'ipilimumab ont induit une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale. L'étude n'a pas été conçue pour comparer le nivolumab seul au nivolumab + ipilimumab.

Figure 107 : évolution des dépenses INAMI nettes annuelles pour les anti-CTLA-4 : ipilimumab

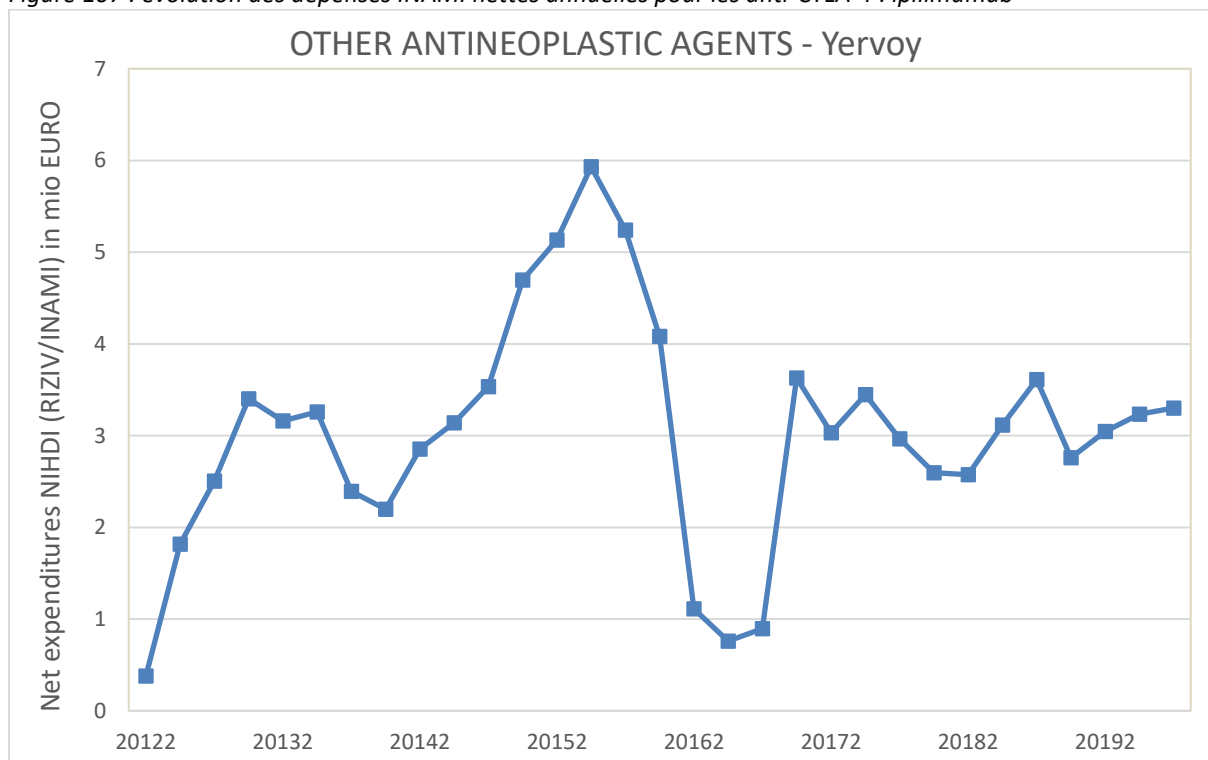
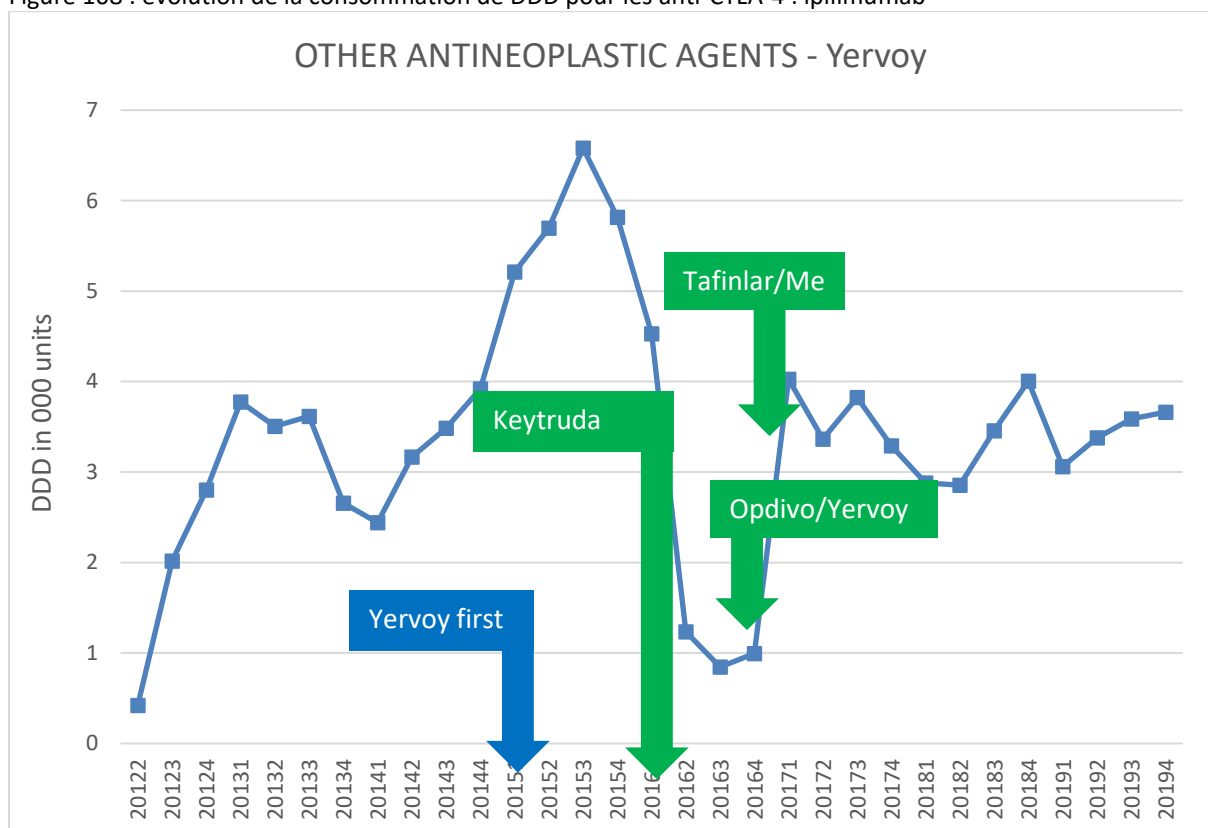


Figure 108 : évolution de la consommation de DDD pour les anti-CTLA-4 : ipilimumab



Yervoy® est remboursable depuis le 1^{er} juin 2012. Les dépenses (ainsi que la consommation, exprimée en DDD) connaissent des fluctuations et sont influencées par l'extension de la remboursabilité de l'ipilimumab et l'admission au remboursement d'autres options de traitement du mélanome, ainsi que par les extensions de la remboursabilité de ces alternatives.

- Depuis le 1^{er} juin 2015, Yervoy® est également remboursable en première ligne. Cette extension de l'indication induit une augmentation des dépenses/de la consommation.

- Depuis le 1^{er} avril 2016 et du 1^{er} mai 2016, Opdivo® (nivolumab) et Keytruda® (pembrolizumab) sont devenus remboursables pour le mélanome avancé (non résécable ou métastatique) des patients adultes en monothérapie. On constate une diminution des dépenses/de la consommation de Yervoy®.

- Depuis le 1^{er} janvier 2017, Yervoy® est devenu remboursable pour le mélanome avancé (non résécable ou métastatique) des patients adultes en association avec Opdivo®.

- Depuis le 1^{er} février 2017, Mekenist®/Tafinlar® ont également été remboursés pour un mélanome avancé porteur d'une mutation BRAF.

- Depuis le 1^{er} janvier 2019 et du 1^{er} février 2019 respectivement, Keytruda® et Opdivo® ont fait l'objet d'une extension de la remboursabilité (traitement adjuvant du mélanome).

- Depuis le 1^{er} août 2019, Tafinlar®/Mekinist® sont remboursés pour le mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF après résection complète.

Anti-PD-(L)1

Conformément aux conventions actuellement en cours, établies dans le cadre de l'article 112 et suivants de l'A.R. du 1^{er} 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, les anti-PD-(L)1 ne sont évalués par la Commission de remboursement des médicaments (CRM) qu'au moment de l'admission initiale au remboursement. Par la suite, les anti-PD-(L)1 sont remboursés sans évaluation préalable par la CRM pour toutes les indications enregistrées par l'EMA à partir du premier jour du mois suivant la notification par la firme de l'enregistrement par l'EMA d'une nouvelle indication.

Indications, date de remboursement, évaluation de la CRM, études

Anti-PD-1

Pembrolizumab (Keytruda®)

Indication	Date d'admission au remboursement	Évaluation de la CRM	Phase d'étude	Critère d'évaluation atteint
mélanome avancé (non résectable ou métastatique) des patients adultes (monothérapie)	1 ^{er} mai 2016	oui	3	oui
traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (SPT) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (monothérapie)	1 ^{er} mai 2017	oui	3	oui
traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un SPT ≥ 1 % et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (monothérapie)	1 ^{er} mai 2017	oui	3	oui
lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par bretuximab vedotin (BV) ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV (monothérapie)	1 ^{er} juin 2017	non	2	NA ⁴
carcinome urothélial localement avancé ou métastatique des patients adultes ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (monothérapie)	1 ^{er} octobre 2017	non	3	oui

⁴ étude non comparative, le critère d'évaluation principal était le taux de réponse

carcinome urothélial localement avancé ou métastatique des patients adultes inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (SPC) ≥ 10 (monothérapie).	1 ^{er} octobre 2018	non	2	NA ⁵
CBNPC métastatique non épidermoïde des patients adultes dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine.	1 ^{er} octobre 2018	non	3	oui
traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (monothérapie)	1 ^{er} janvier 2019	non	3	oui
traitement de première ligne des patients adultes CBNPC métastatique non épidermoïde, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, (le nab-paclitaxel n'est pas remboursé pour cette indication)	1 ^{er} avril 2019	non	3	oui
traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, en association à l'axitinib.	1 ^{er} octobre 2019	non	3	oui
traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un SPC ≥ 1 (monothérapie ou association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU))	1 ^{er} décembre 2019	non	3	oui

Il est à noter qu'en monothérapie, Keytruda® est également approuvé par l'EMA pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un SPT ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Toutefois, l'INAMI n'a pas été notifié de cet enregistrement par l'EMA. Cette indication n'est donc pas remboursable.

Nivolumab (Opdivo®)

Indication	Date d'admission au remboursement	Évaluation de la CRM	Phase d'étude	Critère d'évaluation atteint
mélanome avancé (non résécable ou métastatique) des patients adultes (monothérapie)	1 ^{er} avril 2016	oui	3	oui

⁵ étude non comparative; le critère d'évaluation principal était le taux de réponse

mélanome avancé (non résécable ou métastatique) des patients adultes (en combinaison avec l'ipilimumab))	1 ^{er} janvier 2017	oui ⁶	3	oui
cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure des patients adultes.	1 ^{er} janvier 2017	oui	3	oui
lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin	1 ^{er} janvier 2017	non	2	NA ⁷
carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur (monothérapie)	1 ^{er} janvier 2017	oui	3	oui
cancer épidermoïde de la tête et du cou chez des patients adultes, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (monothérapie)	1 ^{er} juin 2017	non	3	oui
carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique des patients adultes après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (monothérapie)	1 ^{er} juillet 2017	non	2	NA ⁸
traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (monothérapie)	1 ^{er} février 2019	non	3	oui
traitement de première ligne, en association à l'ipilimumab, des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable	1 ^{er} février 2019	Oui ⁹	3	oui

Cemiplimab (Libtayo®)

La demande d'admission dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables pour le cemiplimab (Libtayo®) est actuellement examinée par la CRM (octobre 2020). Le cemiplimab est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (carcinome à cellules squameuses de la peau, CCSP) qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

⁶ dans le cadre du dossier Yervoy®

⁷ étude non comparative; le critère d'évaluation principal était le taux de réponse

⁸ étude non comparative; le critère d'évaluation principal était le taux de réponse

⁹ dans le cadre du dossier Yervoy®

Anti-PD-L1

Durvalumab (Imfinzi®)

Indication	Date d'admission au remboursement	Évaluation de la CRM	Phase d'étude	Critère d'évaluation atteint
cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, des patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales et chez qui la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (monothérapie)	1 ^{er} mai 2019	oui	3	oui

Atézolizumab (Tecentriq®)

Indication	Date d'admission au remboursement	Évaluation de la CRM	Phase d'étude	Critère d'évaluation atteint
cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure des patients adultes (monothérapie)	1 ^{er} mars 2018	oui	3	oui
carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine des patients adultes (monothérapie)	1 ^{er} mars 2018	non	3	non
traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique inéligibles à la cisplatine et chez lesquels les tumeurs ont une expression PD-L1 ≥ 5 % (monothérapie) (remarque : pour les patients dont le traitement a été initié avant le 01/08/2018, la restriction supplémentaire liée à l'expression PD-L1 n'est pas applicable.)	1 ^{er} mars 2018	non	2	non
En association avec le bévacizumab, le paclitaxel et le carboplatine, pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique; chez les patients atteints d'un CBNPC EGFR muté ou à ALK-positif, la spécialité en association avec le	1 ^{er} avril 2019	Oui ¹⁰	3	oui

¹⁰ dans le cadre du dossier Avastin®

bévacizumab, le paclitaxel et le carboplatine n'est indiquée qu'après l'échec de traitements ciblés appropriés.				
En association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde, qui n'ont pas de CBNPC EGFR muté ou à ALK-positif (le nab-Paclitaxel n'est pas remboursé pour cette indication).	1 ^{er} octobre 2019	non	3	oui
en association avec le carboplatine et l'étoposide, est indiqué pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules au stade étendu (CPPC-SE).	1 ^{er} octobre 2019	non	3	oui

Avélumab (Bavencio®)

Indication	Date d'admission au remboursement	Évaluation de la CRM	Phase d'étude	Critère d'évaluation atteint
carcinome à cellules de Merkel métastatique (CCM) (monothérapie)	1 ^{er} août 2018	oui	2	NA ¹¹
traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, en association à l'axitinib	1 ^{er} décembre 2019	Oui ¹²	3	Partiellement Immature

¹⁰ étude non comparative, le critère d'évaluation principal était le taux de réponse

¹² dans le cadre du dossier Inlyta®

Evidence clinique

Pour la majorité des indications remboursées, il existe de solides preuves d'efficacité de niveau 1. Il existe quelques exceptions dans lesquelles les produits ont été enregistrés et remboursés sur la base d'un niveau de preuves inférieur et, dans certains cas, même avec des études négatives.

Anti-PD-1

Pembrolizumab (Keytruda®)

Études positives : critère(s) d'évaluation principal/-aux atteint(s)

Études de phase 3

- mélanome avancé (non résecable ou métastatique) des patients adultes (monothérapie) : critère d'évaluation principal atteint dans l'étude randomisée de phase 3 comparant Keytruda® 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines à l'ipilimumab (KEYNOTE-006) :
 - meilleure survie globale (médiane de 32,7 mois versus 15,9 mois ; hazard ratio 0,73)
 - meilleure survie sans progression (médiane : Keytruda® toutes les 2 semaines : 4,1 mois ; Keytruda® toutes les 3 semaines : 5,6 mois ; ipilimumab 2,8 mois ; hazard ratio 0,61).
- traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (SPT) $\geq$ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (monothérapie) : critère d'évaluation principal atteint dans l'étude randomisée versus chimiothérapie (KEYNOTE-024) :
 - meilleure survie sans progression (médiane de 7,6 mois versus 5,6 mois ; hazard ratio 0,53)
- traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un SPT $\geq$ 1 % et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (monothérapie) : critère d'évaluation principal (survie globale) atteint dans l'étude randomisée de phase 3 comparant deux doses de Keytruda® (2 mg/kg et 10 mg/kg) au docétaxel (KEYNOTE-010) :
 - meilleure survie globale (médiane Keytruda® 2 mg/kg : 10,4 mois [hazard ratio 0,77] ; Keytruda® 10 mg/kg : 13,2 mois [hazard ratio 0,61] ; docétaxel 8,4 mois).
 - pas de différence de survie sans progression (médiane de 3,9 et 4 mois avec Keytruda® versus 4,1 mois avec docétaxel)
- carcinome urothélial localement avancé ou métastatique des patients adultes ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (monothérapie) : critère d'évaluation principal (survie globale) atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus chimiothérapie (KEYNOTE-045) :
 - meilleure survie globale (médiane de 10,1 mois versus 7,2 mois ; hazard ratio 0,72)
 - pas de différence de survie sans progression (médiane de 2,1 mois versus 3,3 mois ; hazard ratio 0,96)
- CBNPC métastatique non épidermoïde des patients adultes dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine : critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo (KEYNOTE-189) :
 - meilleure survie globale (médiane de 22 mois versus 10,6 mois ; hazard ratio 0,56)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 9 mois versus 4,9 mois ; hazard ratio 0,49)
- traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (monothérapie) : critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo (KEYNOTE-054) :
 - meilleure survie sans récurrence (sans récurrence après 3 ans 63,7 % versus 44,1 % ; hazard ratio 0,56)

- traitement de première ligne des patients adultes CBNPC métastatique non épidermoïde, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, (le nab-paclitaxel n'est pas remboursé pour cette indication) : critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo (KEYNOTE-407) :
 - meilleure survie globale (médiane de 17,1 mois versus 11,6 mois ; hazard ratio 0,71)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 8 mois versus 5,1 mois ; hazard ratio 0,57)
- traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, en association à l'axitinib. Critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée comparant Keytruda® + axitinib au sunitinib en monothérapie
 - meilleure survie globale (survie après 18 mois 82,3 % versus 72,1 % ; hazard ratio 0,53)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 15,1 mois versus 11,1 mois ; hazard ratio 0,69)
- traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un SPC ≥ 1 (monothérapie ou association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU)) : principaux critères d'évaluation (survie globale) atteints dans l'étude de phase 3 randomisée comparant le pembrolizumab en monothérapie et le pembrolizumab + chimiothérapie avec une chimiothérapie standard + cétuximab :
 - meilleure survie globale avec Keytruda® en monothérapie dans la population PD-L1 positive (médiane de 12,3 mois versus 10,3 mois ; hazard ratio 0,74)
 - meilleure survie globale avec Keytruda® + chimiothérapie dans la population PD-L1 positive (médiane de 13,6 mois versus 10,4 mois ; hazard ratio 0,65)
 - pas de différence de survie sans progression avec Keytruda® en monothérapie dans la population PD-L1 positive (médiane de 3,2 mois versus 5,0 mois ; hazard ratio 1,13)
 - pas de différence de survie sans progression avec Keytruda® + chimiothérapie dans la population PD-L1 positive (médiane de 5,1 mois versus 5,0 mois ; hazard ratio 0,84)

Aucune preuve de niveau 1

Études de phase 2

- carcinome urothélial localement avancé ou métastatique des patients adultes inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (SPC) ≥ 10 (monothérapie) : le critère d'évaluation principal dans l'étude non randomisée (KEYNOTE-052) était le taux de réponse : 29,2 %.
- lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV) ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV (monothérapie) : le critère d'évaluation principal dans l'étude non randomisée (KEYNOTE-087) était le taux de réponse : 71,4 %.

Nivolumab (Opdivo®)

Études positives : critère(s) d'évaluation principal/-aux atteint(s)

Études de phase 3

- mélanome avancé (non résécable ou métastatique) des patients adultes (monothérapie). Critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée versus ipilimumab (CheckMate-067)
 - meilleure survie globale (médiane de 36,9 mois versus 19,9 mois ; hazard ratio 0,63)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 6,9 mois versus 2,9 mois ; hazard ratio 0,53)
- mélanome avancé (non résécable ou métastatique) des patients adultes (en combinaison avec l'ipilimumab). Critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée versus ipilimumab (CheckMate-067).

- meilleure survie globale (médiane pas atteinte versus 19,9 mois ; hazard ratio 0,52)
- meilleure survie sans progression (médiane de 11,5 mois versus 2,9 mois ; hazard ratio 0,42)
- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure des patients adultes. Critères d'évaluation principaux atteints dans 2 études de phase 3 randomisées versus docétaxel :
 - carcinome épidermoïde (CheckMate 017) : meilleure survie globale (médiane de 9,2 mois versus 6,0 mois ; hazard ratio 0,59)
 - carcinome non épidermoïde : meilleure survie globale (médiane de 12,2 mois versus 9,4 mois ; hazard ratio 0,73)
- indiqué en monothérapie dans le traitement de carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. Critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus évérolimus (CheckMate-025).
 - meilleure survie globale (médiane de 25,8 mois versus 19,7 mois ; hazard de 0,72).
- cancer épidermoïde de la tête et du cou chez des patients adultes, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (monothérapie). Critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus chimiothérapie standard ou cetuximab (CheckMate141)
 - meilleure survie globale (médiane de 7,5 mois versus 5,1 mois ; hazard ratio 0,70).
- traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (monothérapie) Critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus ipilimumab (CheckMate-238)
 - meilleure survie sans récurrence (médiane pas atteinte versus 24,9 mois ; hazard ratio 0,68)
- traitement de première ligne, en association à l'ipilimumab, des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable. Critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée (Checkmate-214)
 - meilleure survie globale (médiane pas atteinte versus 26,6 mois ; hazard ratio 0,66)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 8,2 mois versus 8,3 mois ; hazard ratio 0,77)
 - meilleur taux de réponse, plus élevé (42 % versus 29 %)

Aucune preuve de niveau 1

Études de phase 2

- carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique des patients adultes après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (monothérapie) Le critère d'évaluation principal dans l'étude de phase 2 non randomisée (CheckMate 275) était le taux de réponse : 19,6%.
- lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. Le critère d'évaluation principal dans l'étude de phase 2 non randomisée (CheckMate-205) était le taux de réponse : 71 %.

Anti-PD-L1

Durvalumab (Imfinzi®)

Étude positive : critère d'évaluation principal atteint

Étude de phase 3

- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, des patients adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales et chez qui la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (monothérapie) : critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo (PACIFIC) :
 - meilleure survie sans progression (médiane de 16,8 mois versus 5,6 mois ; hazard ratio 0,52).
 - meilleure survie globale (médiane pas atteinte versus 29,1 mois ; hazard ratio 0,69).

Atézolizumab (Tecentriq®)

Études positives : critère(s) d'évaluation principal/-aux atteint(s)

Études de phase 3

- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure des patients adultes (monothérapie) : critère d'évaluation atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel (OAK) :
 - meilleure survie globale (médiane de 13,3 mois versus 9,8 mois ; hazard ratio 0,80).
- en association avec le carboplatine et l'étoposide, pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules au stade étendu (CPPC-SE). Critères d'évaluation principaux atteints dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo (IMpower 133) :
 - meilleure survie sans progression (médiane de 5,2 mois versus 4,3 mois ; hazard ratio 0,77)
 - meilleure survie globale (médiane de 12,3 mois versus 10,3 mois ; hazard ratio 0,755)
- en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde, qui n'ont pas de CBNPC EGFR muté ou à ALK-positif (le nab-Paclitaxel n'est pas remboursé pour cette indication) : critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo (IMpower 130)
 - meilleure survie globale (médiane de 18,6 mois versus 13,9 mois ; hazard ratio 0,79)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 7,0 mois versus 5,5 mois ; hazard ratio 0,64)
- en association avec le bévacizumab, le paclitaxel et le carboplatine, pour le traitement de première ligne d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique ; chez les patients atteints d'un CBNPC EGFR muté ou à ALK-positif, la spécialité en association avec le bévacizumab, le paclitaxel et le carboplatine n'est indiquée qu'après l'échec de traitements ciblés appropriés : critère d'évaluation principal atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus bevacizumab, paclitaxel et carboplatine seuls (IMpower 150)
 - meilleure survie sans progression (médiane de 8,4 mois versus 6,8 mois ; hazard ratio 0,59)
 - meilleure survie globale (médiane de 19,2 mois versus 14,7 mois ; hazard ratio 0,78)

Études négatives : critère(s) d'évaluation principal/-aux **NON atteint(s)**

Étude de phase 3

- carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine des patients adultes (monothérapie) : critère d'évaluation principal **NON** atteint dans l'étude de phase 3 randomisée versus chimiothérapie (IMvigor211).
 - pas de différence de survie globale (médiane de 11,1 mois versus 10,6 mois ; hazard ratio 0,87).

Études de phase 2

- traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique inéligibles à la cisplatine et chez lesquels les tumeurs ont une expression PD-L1 $\geq 5\%$ (monothérapie) (remarque : pour les patients dont le traitement a été initié avant le 01/08/2018, la restriction supplémentaire liée à l'expression PD-L1 n'est pas applicable). Critère d'évaluation principal prédit (taux de réponse $\geq 40\%$) non atteint dans l'étude de phase 2 non randomisée (IMvigor210) ; le taux de réponse dans l'étude était de 15,1 %.

Avélumab (Bavencio®)

Étude de phase 3

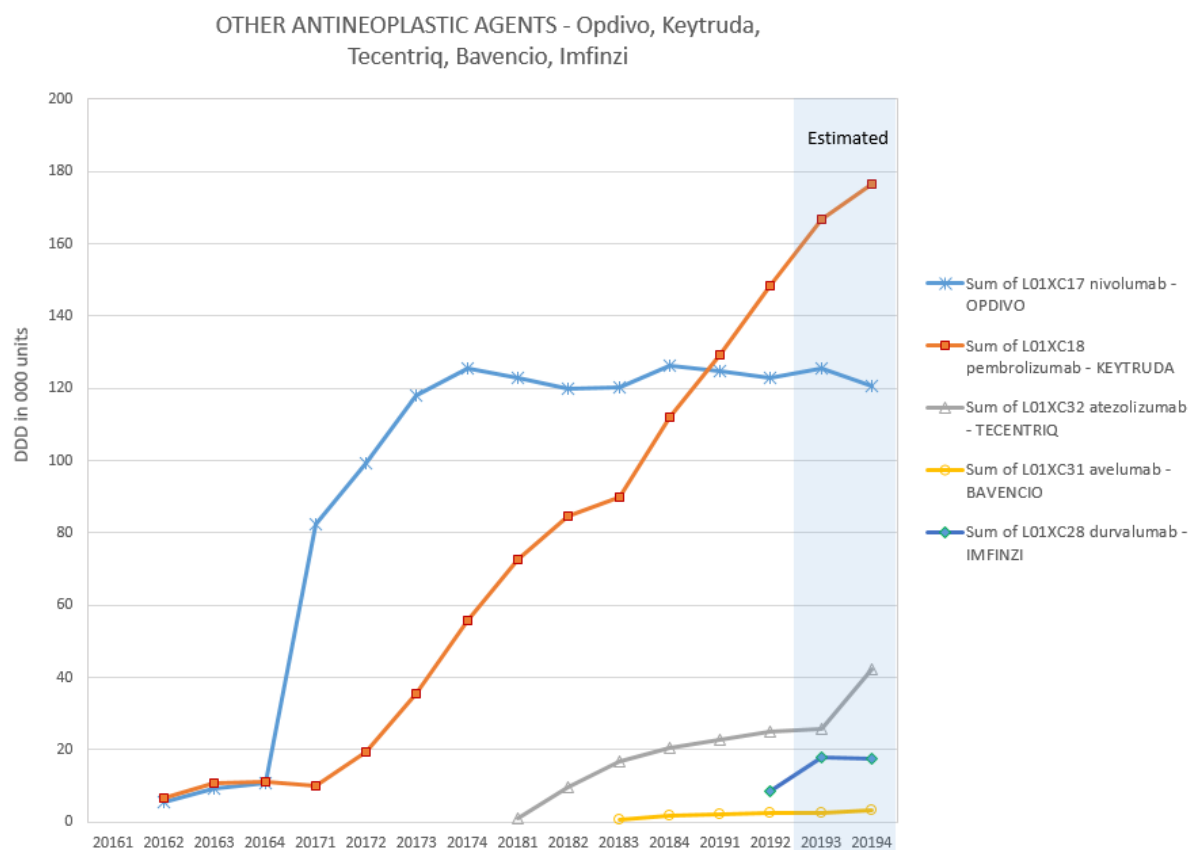
- traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, en association à l'axitinib. Résultats immatures pour le critère d'évaluation principal (survie globale) dans l'étude de phase 3 randomisée (JAVELIN Renal 101) comparant Bavencio + Inlyta au sunitinib. Le deuxième critère d'évaluation principal a été atteint.
 - meilleure survie sans progression (médiane de 13,3 mois versus 8,0 mois ; hazard ratio 0,69)
 - survie globale : résultats immatures (hazard ratio 0,8, non significatif)

Étude de phase 2

- carcinome à cellules de Merkel métastatique (CCM) (monothérapie). Le taux de réponse dans l'étude de phase 2 non randomisée (JAVELIN Merkel 200) était de 33 % chez les patients prétraités et de 62,1 % chez les patients non traités.

Évolution de la consommation (DDD)

Figure 109 : évolution de la consommation en DDD pour les médicaments anti-PD-(L)1 : pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, atezolizumab et avelumab



Évolution des dépenses et dates de remboursement

Figure 110 : évolution des dépenses nettes pour les médicaments anti-PD-(L)1 : pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, atezolizumab et avelumab

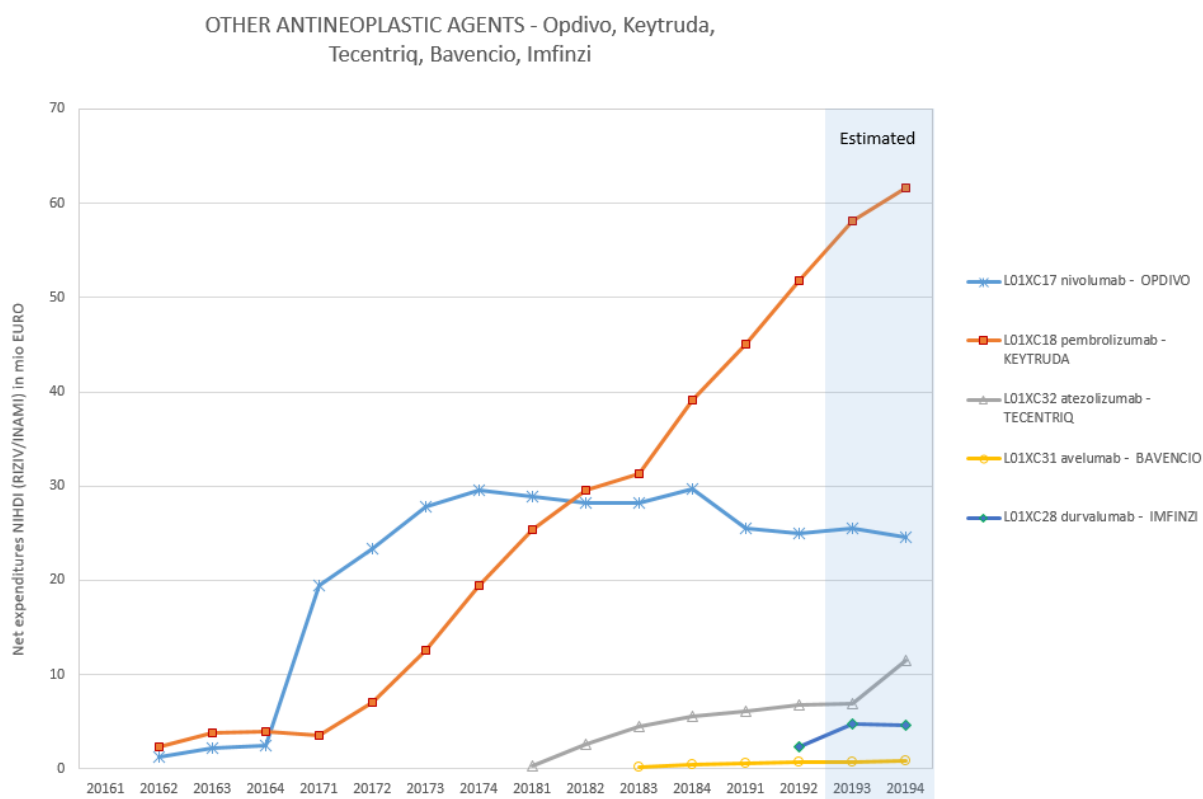


Figure 111 : évolution des dépenses nettes pour pembrolizumab versus ligne du temps du remboursement d'indications supplémentaires

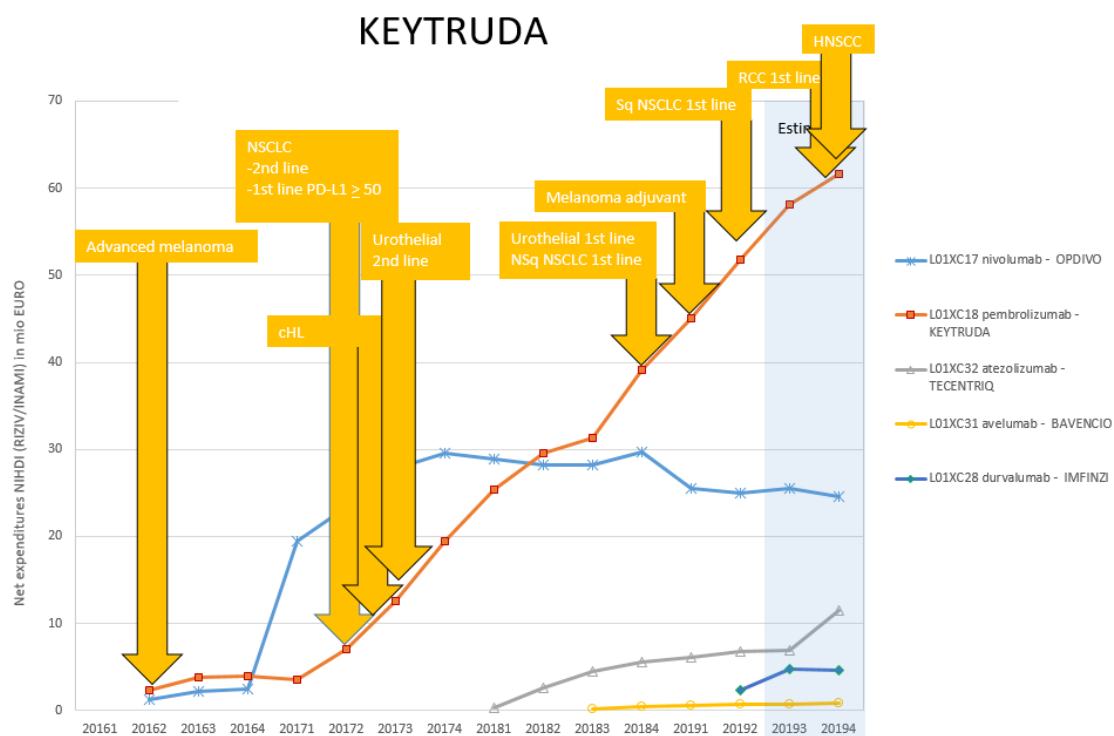


Figure 112 : évolution des dépenses nettes pour nivolumab versus ligne du temps du remboursement d'indications supplémentaires

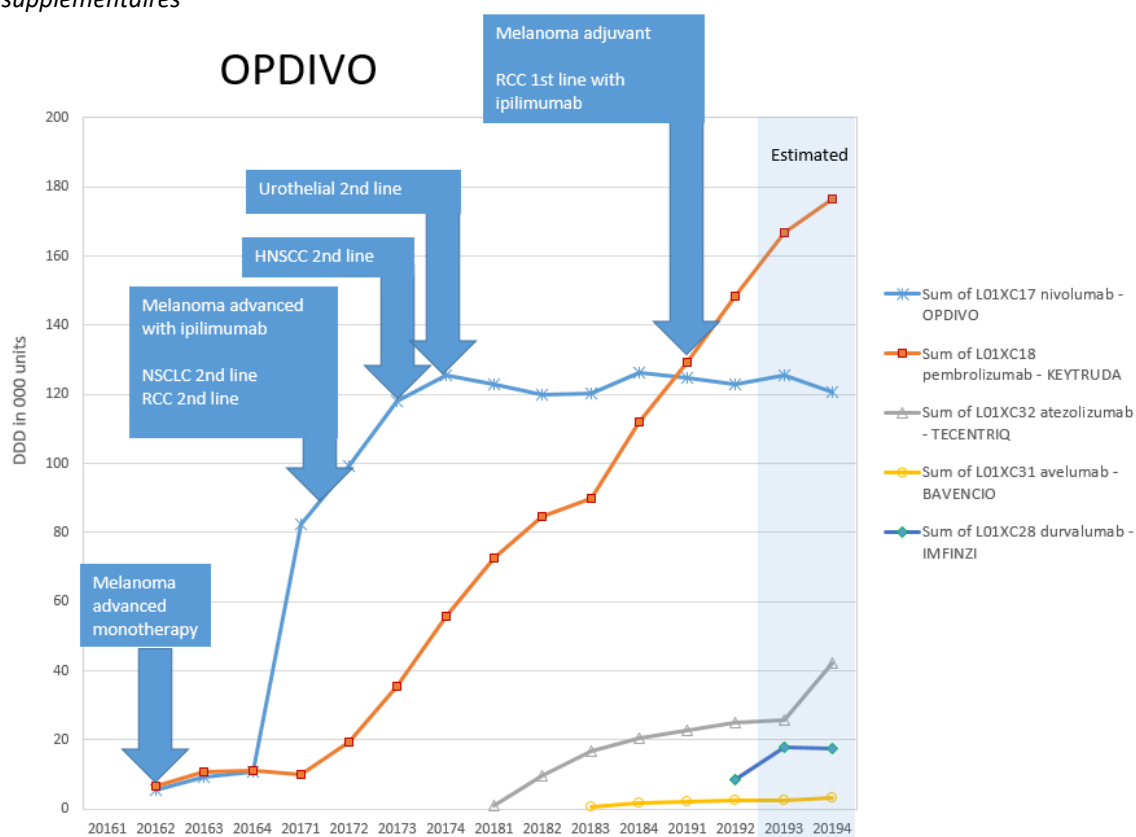


Figure 113 : évolution des dépenses nettes pour atézolizumab versus ligne du temps du remboursement d'indications supplémentaires

TECENTRIQ

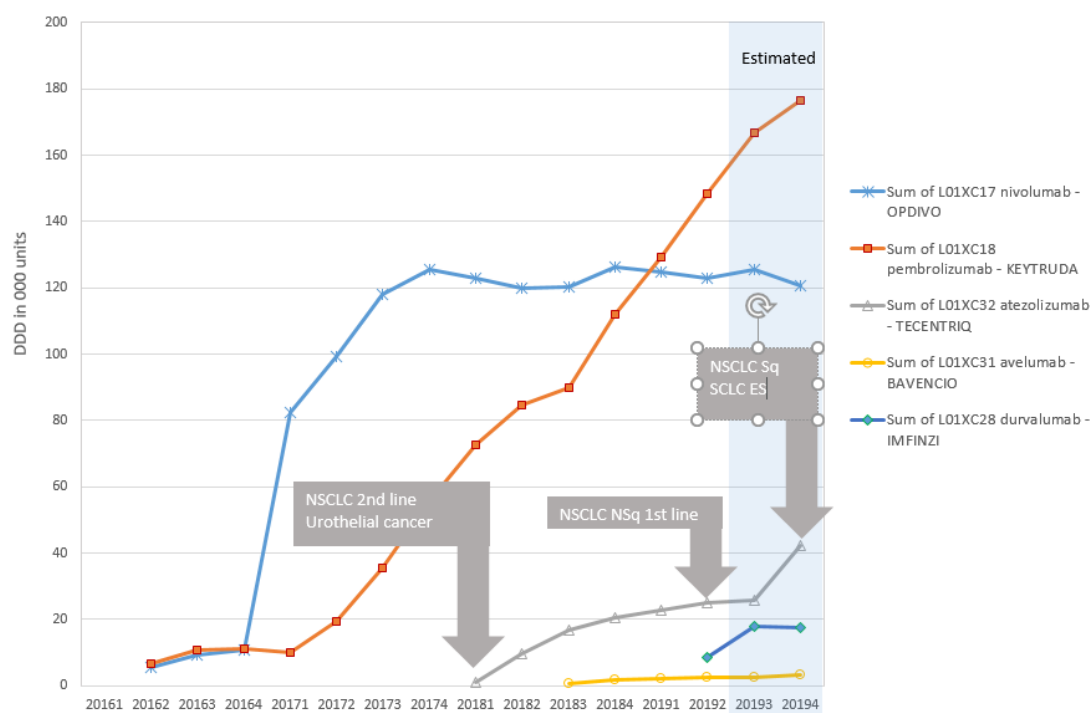
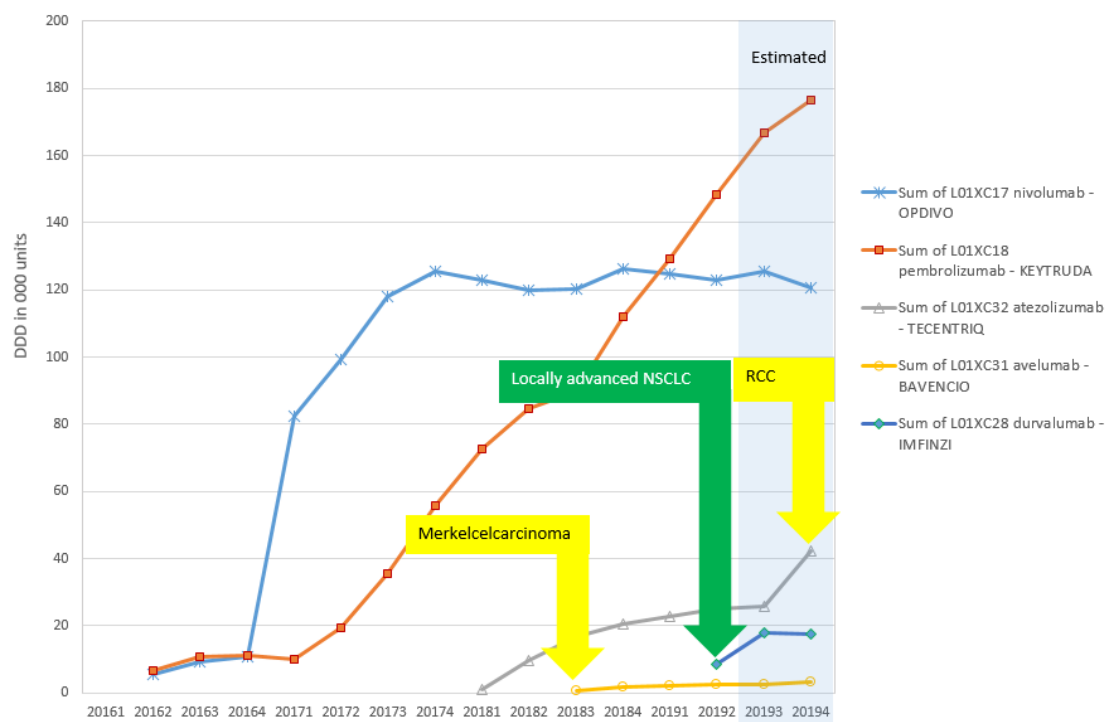


Figure 114 : évolution des dépenses nettes pour avélumab et durvalumab versus ligne du temps du remboursement d'indications supplémentaires

IMFINZI BAVENCIO



Coût hebdomadaire par produit (patient de 80 kg)

Keytruda	Opdivo	Tecentriq	Imfinzi	Bavencio
2,306.84 €	1,529.83 €	1,871.10 €	2,139.42 €	1,816.00 €

PRINCIPE

Pour certaines nouvelles options de traitement, le remboursement peut être accompagné d'incertitudes scientifiques et/ou budgétaires. Ces incertitudes peuvent concerner la valeur thérapeutique (relative), les coûts par traitement ou l'incidence budgétaire totale du médicament au niveau de la population. La plupart du temps, il s'agit d'une combinaison de ces éléments et l'incertitude porte sur le rapport entre la valeur et les coûts de la nouvelle thérapie.

Afin de ne pas priver les patients de l'accès à ces nouveaux traitements parfois prometteurs, et de donner à la firme pharmaceutique l'opportunité de (continuer à) démontrer la valeur du médicament en situation réelle, ces traitements peuvent être remboursés à titre temporaire sous certaines conditions. Les conditions précises que la firme pharmaceutique doit remplir pour rendre possible ce remboursement temporaire sont établies dans une convention. Les conventions sont un des instruments utilisés dans le cadre de la politique en matière de médicaments pour mieux maîtriser le budget.

Ces conditions sont généralement doubles. D'une part, la firme est invitée à collecter pendant la durée du remboursement temporaire des informations et preuves complémentaires sur des incertitudes bien définies ; d'autre part, la firme assume pendant la durée du remboursement temporaire la co-responsabilité pour les incertitudes et/ou les risques liés au remboursement. En pratique, cela signifie qu'un schéma de compensation budgétaire est inclus dans la convention. Les risques sont ainsi partagés par l'assurance maladie et par la firme.

Pour pouvoir arriver à conclure une convention, un groupe de travail négocie à l'occasion de plusieurs rencontres en présentiel organisées par l'INAMI. Ce groupe de travail réunit des représentants de la firme pharmaceutique, des organismes assureurs (pour le Comité de l'assurance), de la CRM, de l'organisation professionnelle de l'industrie du médicament, du/de la ministre des Affaires sociales, du/de la ministre du Budget et du/de la ministre de l'Economie. La procédure de négociation ne peut excéder 120 jours. Si un accord peut être obtenu dans ce délai, il est consigné dans une convention signée par l'INAMI et la firme pharmaceutique.

La possibilité de conclure une convention a été instaurée en 2010. Depuis lors, la réglementation a été modifiée à quelques reprises, mais les principes fondamentaux en sont restés inchangés. La procédure actuelle à suivre pour pouvoir conclure une convention est décrite dans les articles 111 et suivants, de l'arrêté royal du 1.2.2018 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. Avant l'entrée en vigueur de cet arrêté royal, la procédure à suivre était définie dans les articles 81 et suivants de l'arrêté royal du 21.12.2001 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. Les dénominations « Conventions article 81/111 » et « procédure article 81/111 » trouvent par conséquent leur origine dans la base légale de ces conventions.

La procédure de négociation peut être lancée sur proposition de la CRM (article 81bis/112) ou lorsque la CRM ne parvient pas à formuler une proposition définitive à la majorité des deux tiers (article 81/111).

Jusqu'au 1^{er} juillet 2014, il était possible pour une firme d'introduire une demande de négociation (article 81) après un avis négatif de la CRM. Le démarrage d'une procédure de négociation après un avis négatif par la CRM est à nouveau possible depuis le 1^{er} février 2018, sous certaines conditions (article 113).

Depuis le 1^{er} juillet 2014, il est possible pour les firmes d'introduire, sous certaines conditions, une demande de procédure article 81/111 pour des dossiers de la classe 2 (pas de plus-value thérapeutique) dans le cas où la spécialité de référence figure sur la liste positive avec la lettre « T ».

Depuis 2018, la CRM a la possibilité de formuler une proposition de démarrage de négociations pour chaque spécialité pharmaceutique qui fait l'objet d'une demande de remboursement, dans le cas où la spécialité de référence figure sur la liste positive avec la lettre « T » ; donc aussi pour entre autres des génériques, des biosimilaires, des spécialités importées ou distribuées de façon parallèle (article 112).

BASE LÉGALE

Loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994 - art. 35bis, § 7

Arrêté royal du 1.2.2018 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 - art. 111 à 117 inclus

COMPENSATION BUDGÉTAIRE

Comme indiqué plus haut, les risques et les incertitudes liés au remboursement d'un nouveau traitement peuvent être gérés grâce aux conventions article 81/111. Souvent, cela se traduira concrètement par l'élaboration d'un mécanisme de compensation budgétaire. La plupart des conventions sont établies pour que l'assurance maladie prenne en charge le coût du médicament concerné en première instance. Après une période clairement définie, la firme pharmaceutique reverse un montant à l'INAMI (= compensation budgétaire). La hauteur de cette compensation budgétaire dépend de ce qui a été prévu dans la convention.

Plusieurs mécanismes de compensation sont appliqués. Une combinaison de ces mécanismes est également possible :

- versement d'un pourcentage du chiffre d'affaires réalisé pour la spécialité concernée, avec ou sans plafond de dépenses au niveau individuel ou au niveau du groupe (par exemple : par classe thérapeutique, par indication) où le dépassement doit être reversé partiellement ou totalement ;
- versement d'un montant fixe par unité vendue, correspondant à la différence entre la base de remboursement proposée et la valeur correspondant à l'évaluation des critères visés à l'article 4 de l'A.R. du 1.2.2018 ;
- versement d'un montant correspondant à la totalité ou à une partie de la différence entre les dépenses prévues et les dépenses réelles pour la spécialité concernée ;
- application d'une réduction de la base de remboursement d'une ou de plusieurs autre(s) spécialité(s) pharmaceutique(s) commercialisée(s) par le demandeur, de sorte que l'assurance maladie ait moins de dépenses pour un médicament autre que la spécialité concernée ;
- toute autre modalité à charge du demandeur qui permet de limiter les dépenses.

Ces différents modes de compensation pourraient donner l'impression que des conventions purement financières sont conclues alors que chaque mécanisme comporte une part de rationalité, souvent de nature scientifique. Il se peut ainsi par exemple que le mécanisme du « versement d'un pourcentage du chiffre d'affaires » soit basé sur un système dans lequel l'assurance maladie supporte uniquement les coûts pour les patients dont on estime qu'ils tirent un bénéfice du traitement par la spécialité concernée (« outcomes-based agreement »), ou rembourse uniquement les coûts lorsque la spécialité concernée est administrée pour un traitement pour lequel il existe suffisamment de preuves scientifiques quant à son efficacité et à sa sécurité par exemple.

Le schéma qui établit comment la compensation budgétaire doit être calculée précisément est joint à l'annexe d'une convention article 81/111. Le contenu des annexes des conventions est confidentiel. Cela signifie que les compensations budgétaires réalisées par médicament ou, pour certaines conventions, par groupe de médicaments, ne peuvent être présentées dans le présent rapport MORSE. Autrement dit, les dépenses des spécialités pharmaceutiques mentionnées dans le présent rapport ne prennent pas en compte les compensations que l'INAMI a reçues dans le cadre des conventions article 81/111.

RÉSOUTRE DES INCERTITUDES SCIENTIFIQUES ET BUDGÉTAIRES

Les conventions sont utilisées pour collecter des informations et des preuves complémentaires concernant des incertitudes bien définies. Ces incertitudes auxquelles les firmes pharmaceutiques doivent apporter des réponses au terme de la convention peuvent être de nature scientifique et/ou budgétaire.

Les incertitudes sont probablement aussi à l'origine de l'augmentation du nombre de conventions constatée ces dernières années. La CRM constate souvent une grande incertitude thérapeutique (souvent les dossiers comportent des données immatures en raison de l'introduction précoce auprès de l'EMA, par exemple avec des résultats d'étude(s) de phase II), et/ou d'importantes incertitudes budgétaires (coût de traitement élevé par patient, impact budgétaire élevé en raison souvent d'une population cible large). Bien que la CRM ait pour objectif d'aboutir à une inscription définitive dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, suivre un processus de négociation est souvent la seule manière de rendre des médicaments accessibles aux patients.

C'est aux firmes pharmaceutiques qu'il revient de définir comment répondre au mieux aux incertitudes. Ainsi, une firme peut présenter de nouveaux résultats d'étude (par exemple une étude post-marketing), ou des analyses intermédiaires (par exemple une étude de phase III en cours) qui mettent en avant de nouvelles données relatives aux incertitudes de départ. Pour les données 'real life', une firme peut aussi recourir aux registres ou demander des données à l'Agence intermutualiste (AIM). Via l'AIM, il est possible d'obtenir, à partir des données facturées aux organismes assureurs, des informations sur - par exemple - le nombre de patients ou de conditionnements par indication pour une même molécule, la durée du traitement, une éventuelle co-médication, etc.

Pour un nombre limité de spécialités, on passe via Sciensano pour collecter les données, et ce, souvent aussi en collaboration avec l'INAMI. Il s'agit alors en première instance de données cliniques qui ne figurent pas dans les banques de données de facturation et pour lesquelles il faut alors établir ou adapter des registres spécifiques.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web de Sciensano <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante>.

Une firme collecte toutes les données pertinentes et les intègre dans un rapport d'évaluation, qui est transmis à l'échéance de la convention au groupe de travail responsable des négociations la convention. Ce rapport est ensuite évalué de manière approfondie. Compte tenu des données fournies et de leur force probante, le groupe de travail estimera si une prolongation de la convention est opportune ou si la CRM doit plutôt procéder à une nouvelle évaluation.

Si cette dernière option est choisie, le groupe de travail conseille à la firme d'entamer une nouvelle procédure CRM avec les données qui ont été obtenues pendant la durée de la convention, afin que la CRM puisse procéder à une nouvelle évaluation.

QUELQUES CHIFFRES

La possibilité de conclure une convention article 81/111 a été instaurée en 2010 (voir également « Principe »).

Les informations présentées concernent les dossiers de remboursement pour lesquels une demande d'initiation d'une procédure de négociation a été introduite par la firme auprès du/de la ministre des Affaires sociales, au cours de la période 2010-2019. Plusieurs tailles de conditionnement ou diverses indications pour une même molécule pour lesquels le remboursement est demandé peuvent être regroupées dans une seule demande. Il incombe ainsi à la firme pharmaceutique de regrouper ou non des demandes de remboursement.

Nombre de demandes d'initiation d'une procédure de négociation et leurs résultats

Au cours de la période 2010-2019, le/la ministre des Affaires sociales a reçu 340 demandes d'initiation d'une procédure de négociation article 81/111.

Dans 20 cas (6 %), il s'agissait d'une demande dans le cadre d'une procédure CRM concernant une spécialité distribuée parallèlement. Aucun de ces cas n'a abouti à la conclusion d'une convention. Ces dossiers n'ont donc pas été intégrés dans les tableaux ci-dessous.

Le Tableau 17 présente le statut des demandes reçues.

Tableau 17 : évolution du nombre de demandes de conclusion d'une convention article 81/111

jaar indienen aanvraag tot afsluiten overeenkomst / année de l'introduction de la demande de conclusion de convention	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	totaal - total
aanvraag geweigerd - demande refusée	0	3	2	1	2	0	1	1	0	3	13
aanvraag aanvaard - demande acceptée	14	14	16	16	25	37	47	34	42	62	307
in behandeling - en cours											0
geen overeenkomst afgesloten - pas de convention conclue	8	6	4	3	6	4	5	6	7	9	58
overeenkomst afgelopen - convention clôturée	6	8	12	13	18	27	16	5	3	0	108
onder overeenkomst vergoed - sous convention	0	0	0	0	1	6	26	23	32	53	141
totaal - total	14	17	18	17	27	37	48	35	42	65	320

De façon plus détaillée, il ressort du Tableau 18 que l'augmentation constatée ne concerne pas uniquement des demandes de conclusion d'une convention pour de nouvelles molécules. Ces dernières années, nous avons connu une augmentation logique, d'une part, de la conclusion de nouvelles conventions, pour des spécialités dont la molécule/l'indication a déjà été temporairement remboursée, et pour lesquelles une réévaluation a été faite par la CRM, et, d'autre part, de la conclusion de conventions supplémentaires ou d'avenants à une convention existante, dans le cas d'une nouvelle indication ou d'une modification de l'indication.

Tableau 18 : évolution du nombre de demandes de conclusion d'une convention article 81/111 – détail en fonction du résultat

jaar indienen aanvraag tot afsluiten overeenkomst / année de l'introduction de la demande de conclusion de convention	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	totaal - total
in behandeling - en cours											0
geen overeenkomst afgesloten - pas de convention conclue	8	9	6	4	8	4	6	7	7	12	71
nieuwe overeenkomst (eerste overeenkomst voor een molecule) - nouvelle convention (première convention pour un molécule)	6	8	10	12	15	21	25	13	10	15	135
overeenkomst na eerder overeenkomst én herevaluatie door CTG - convention après convention précédente et re-évaluation auprès la CRM	0	0	0	0	0	4	3	4	12	17	40
bijkomende overeenkomst (bijkomende indicatie) - convention additionnelle (indication additionnelle)	0	0	1	1	3	4	2	0	4	4	19
wijzigingsbepaling bij bestaande overeenkomst (nieuwe indicatie / wijziging van indicatie) - avenant d'une convention existante (nouvelle indication / modification de l'indication)	0	0	0	0	1	2	9	7	5	13	37
wijzigingsbepaling bij bestaande overeenkomst (nieuwe verpakking / nieuwe dosering) - avenant d'une convention existante (nouveau conditionnement / nouveau dosage)	0	0	1	0	0	2	3	4	4	4	18
totaal - total	14	17	18	17	27	37	48	35	42	65	320

Délai pour obtenir le remboursement (via une convention)

Il y a lieu de souligner que la procédure de négociation peut durer maximum 120 jours avant d'aboutir à une convention, que pendant la procédure de remboursement auprès de la CRM, le demandeur peut demander à deux reprises une suspension de maximum 90 jours et que la procédure de remboursement auprès de la CRM peut également être suspendue en cas d'éléments manquants lors de l'introduction ou à défaut de la communication du prix attribué par les Affaires Economiques.

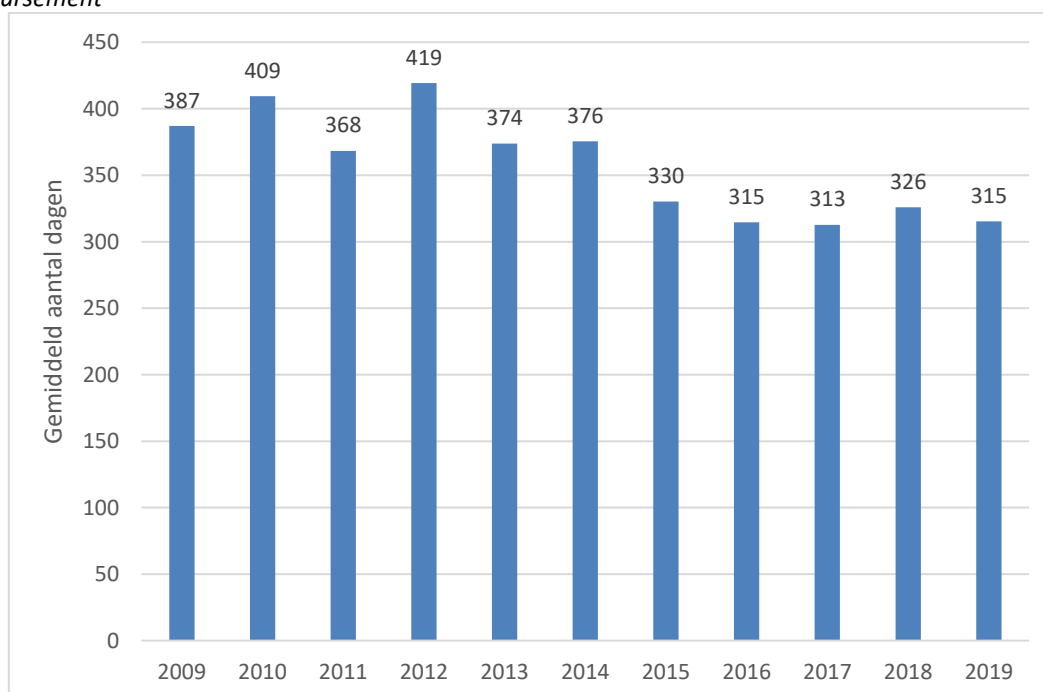
Dans l'analyse suivante, ces éventuelles périodes de suspension sont incluses dans le nombre de jours en question.

Depuis l'entrée en vigueur de la possibilité de conclure une convention, le nombre moyen de jours entre l'introduction d'une demande de remboursement et l'entrée en vigueur effective du remboursement s'élève à 338 jours. Et ce, à l'exception d'un *outlier*, dont la procédure a duré 1443 jours.

Pour 68 % des conventions conclues, il a fallu moins d'un an pour obtenir le remboursement via une convention. L'intervalle le plus court entre l'introduction d'une demande de remboursement et l'entrée en vigueur du remboursement a été de 135 jours. L'intervalle le plus long, à une exception près, entre l'introduction d'une demande de remboursement et l'entrée en vigueur de ce remboursement a été de 581 jours (c'est-à-dire $\pm$ un an et demi) ; ce long délai était la conséquence de plusieurs suspensions en cours de procédure.

Au cours des dernières années, le délai entre l'introduction d'une demande de remboursement et l'entrée en vigueur effective du remboursement est resté relativement stable (environ 10 mois). Étant donné que des conventions sont essentiellement conclues pour des médicaments pour lesquels la firme revendique une plus-value thérapeutique ou pour des médicaments orphelins, cette baisse d'environ deux à trois mois par rapport à il y a 10 ans signifie un accès plus rapide pour les patients aux médicaments innovants.

Figure 115 : évolution du délai entre l'introduction du dossier de remboursement et l'entrée en vigueur du remboursement



Conventions échues

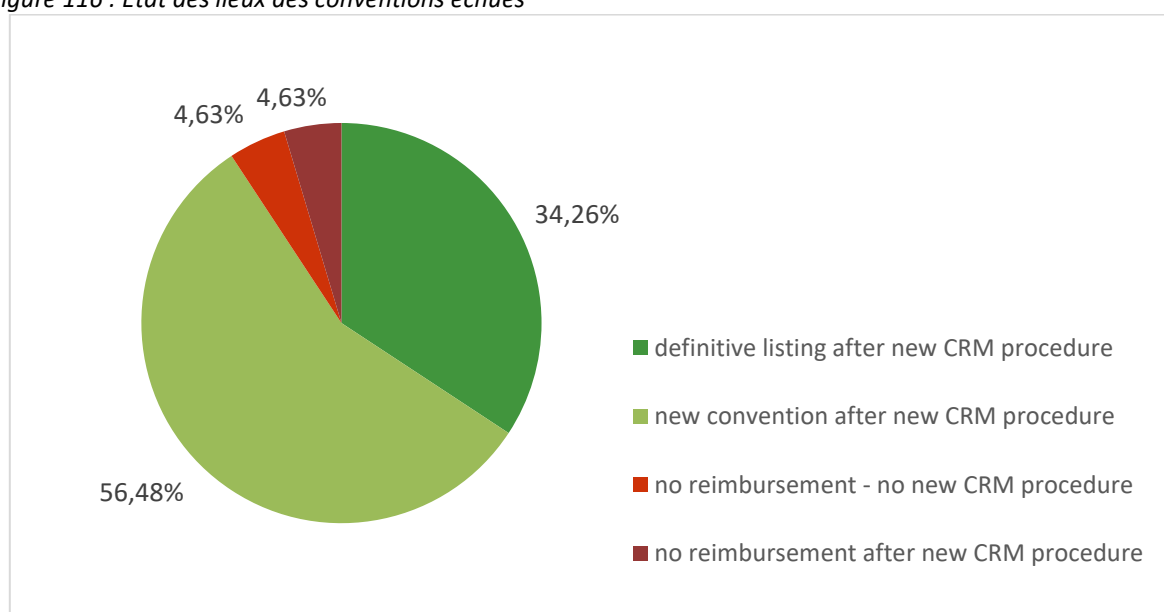
Pour cinq des 108 conventions arrivées à échéance, une nouvelle procédure CRM n'a pas été entamée (4,63 %).

Pour 34,26 % (37/108) des conventions échues, une nouvelle procédure CRM a été lancée et la spécialité/l'indication a été définitivement inscrite dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables.

Pour 56,48 % (61/108) des conventions échues, une nouvelle procédure CRM a été lancée et la spécialité/l'indication a à nouveau été inscrite temporairement dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables via une nouvelle convention.

Dans 4,63 % (5/108) des conventions échues, une nouvelle procédure CRM a été lancée mais la remboursabilité n'a pas été retenue (définitivement ou temporairement). Par conséquent, la spécialité/l'indication n'est plus remboursable.

Figure 116 : Etat des lieux des conventions échues

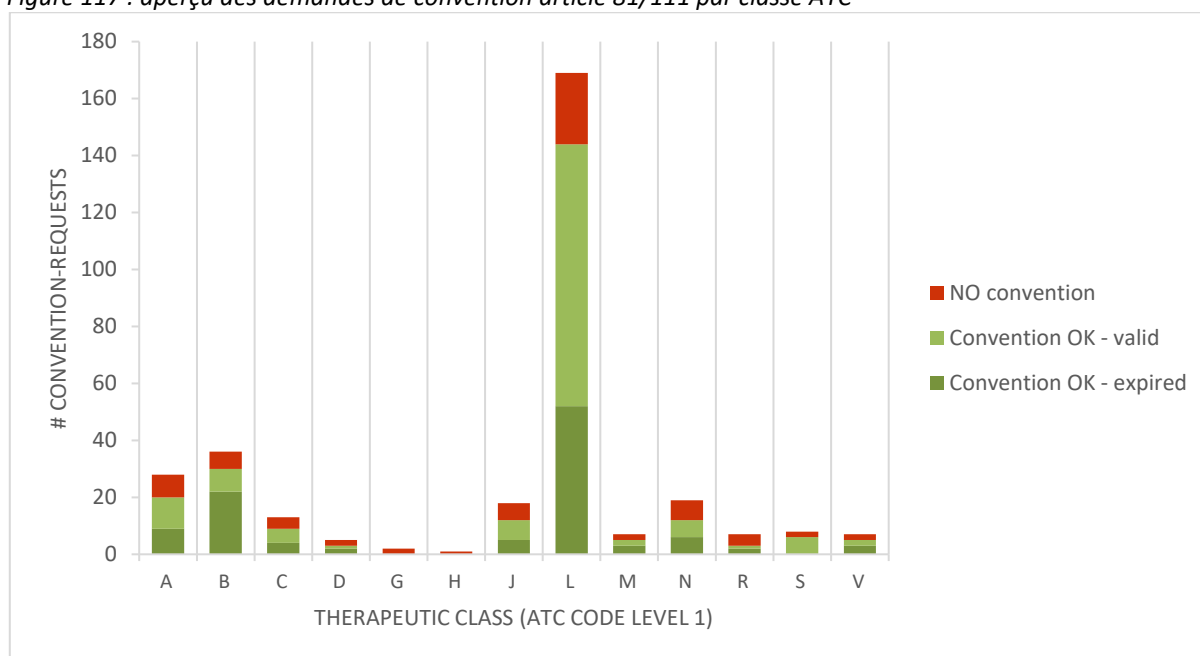


Conventions en fonction du code ATC

La

Figure 117 montre, par classe ATC (niveau 1), un aperçu du nombre de demandes qui ont fait l'objet d'une négociation depuis l'introduction de cette procédure.

Figure 117 : aperçu des demandes de convention article 81/111 par classe ATC

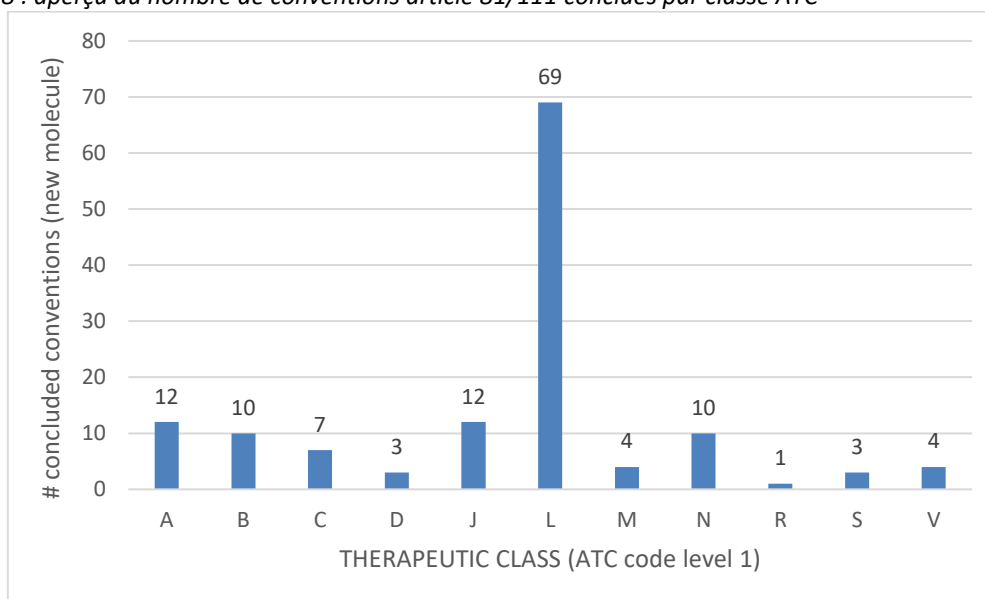


Il convient de préciser à ce propos que pour quelques spécialités pharmaceutiques, plus d'une indication sont remboursées via une convention. Cela signifie que, pour certaines spécialités, plus d'une convention ont été conclues.

La plupart des conventions (58 %) ont été conclues pour des médicaments de la classe ATC L « Antinéoplasiques et immunomodulateurs ». Suivent ensuite les médicaments de la classe ATC B « Sang et organes hématopoïétiques » (12 %).

L'examen au niveau de la molécule montre que une ou plusieurs conventions ont été conclues pour 135 molécules (code ATC unique) au cours de la période 2010-2019.

Figure 118 : aperçu du nombre de conventions article 81/111 conclues par classe ATC



Conventions en fonction de l'avis formulé par la CRM

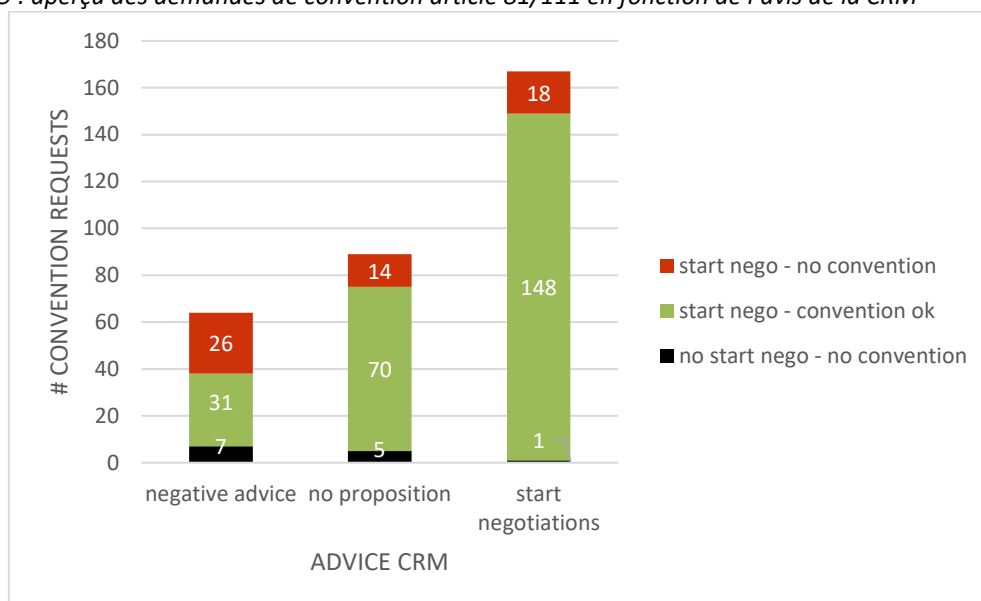
Jusqu'au 1^{er} juillet 2014, il était possible pour une firme d'introduire une demande de négociation après un avis négatif de la CRM. Depuis le 1.2.2018, il est à nouveau possible, mais seulement sur demande explicite du/de la ministre des Affaires sociales, pour la firme d'introduire, une demande afin d'entamer des négociations après un avis négatif de la CRM.

Dans 7 des 64 dossiers (10,9 %) où la CRM avait émis un avis négatif, le démarrage de la procédure de négociation a été refusé par le/la ministre concerné(e). Dans 31 des 64 dossiers (48,4 %) où la CRM avait émis un avis négatif, une convention a finalement été conclue.

Une convention a été conclue dans 148 des 167 cas (88,6 %) après proposition de négociation par la CRM, et dans 70 des 89 cas (78,7 %) en l'absence d'avis de la CRM.

Dans un nombre limité de cas, la Commission a proposé d'entamer une procédure de négociation, mais la firme n'a finalement pas introduit de demande auprès du/de la ministre des Affaires sociales. Dans ces cas, le médicament a été définitivement inscrit - moyennant une diminution de prix.

Figure 119 : aperçu des demandes de convention article 81/111 en fonction de l'avis de la CRM



Conventions en fonction du type de demande de remboursement introduite par la firme pharmaceutique

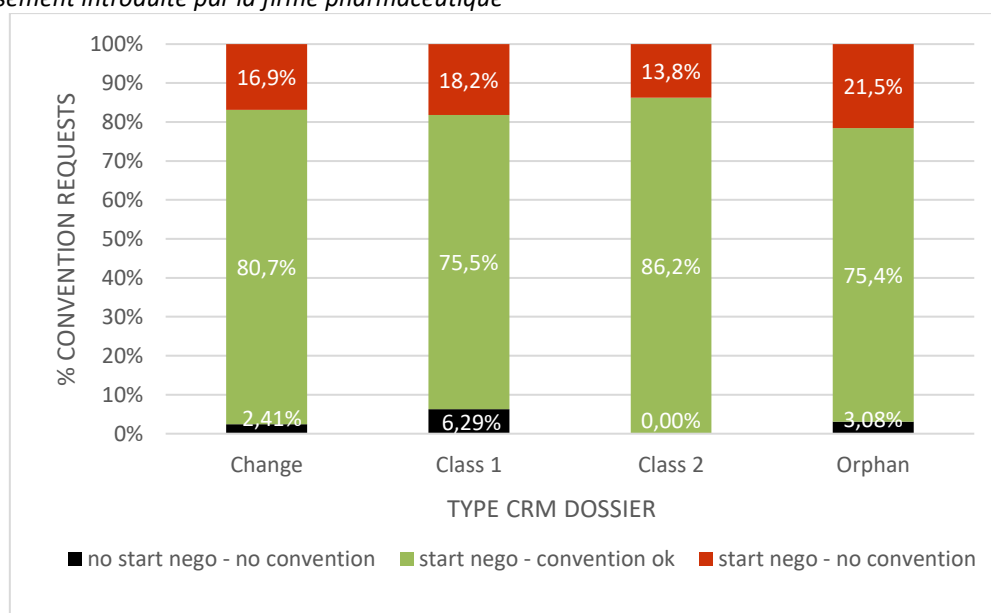
Parmi les demandes de remboursement pour lesquelles la firme pharmaceutique revendique une plus-value thérapeutique (« Classe 1 »), dans 75,5 % des cas (108/143), un remboursement temporaire a été mis en place via une convention. Une convention est conclue pour 75,4 % (49/65) des demandes relatives à des médicaments orphelins.

Si la firme ne revendique pas une plus-value, dans 86,2 % (25/29) des demandes de procédure de négociation, la spécialité est inscrite temporairement. Dans ces cas, la spécialité de référence est également « sous contrat », ce qui augmente probablement les chances d'aboutir à un accord.

Si une modification des modalités de remboursement est demandée, elle résulte dans 80,7 % (67/83) des demandes de procédure de négociation en un remboursement temporaire : soit une nouvelle convention a été établie, soit cela a mené à une avenant à la convention existante.

Dans un nombre limité de cas, la demande en vue d'entamer des négociations a été refusée par le/la ministre des Affaires sociales.

Figure 120 : aperçu des demandes de conventions article 81/111 en fonction du type de demande de remboursement introduite par la firme pharmaceutique



Pas de convention

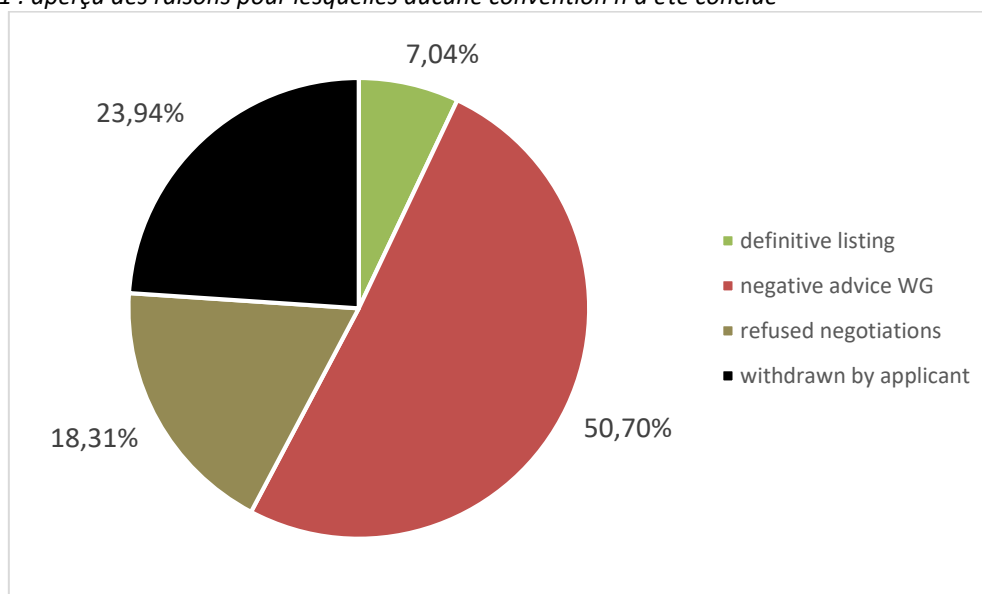
Malgré le fait que la firme pharmaceutique ait introduit une demande de négociation auprès du/de la ministre des Affaires sociales, la procédure n'aboutit pas toujours à une convention.

Dans 7 % des cas, la spécialité est inscrite définitivement dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, sans convention. Cela s'accompagne souvent d'une diminution directe du prix facial.

Dans 18 % des cas, le/la ministre estime qu'il n'est pas opportun d'entamer des négociations. Cela peut être le cas lorsque les données cliniques disponibles sont trop immatures pour envisager un remboursement temporaire.

Dans environ la moitié des cas, le groupe de travail qui mène les négociations conclut qu'aucun accord n'a pu être trouvé et le/la ministre en est informé(e). Dans ce cadre, il arrive dans environ un quart des cas que la firme pharmaceutique mette fin à la procédure de remboursement pendant le processus de négociation.

Figure 121 : aperçu des raisons pour lesquelles aucune convention n'a été conclue

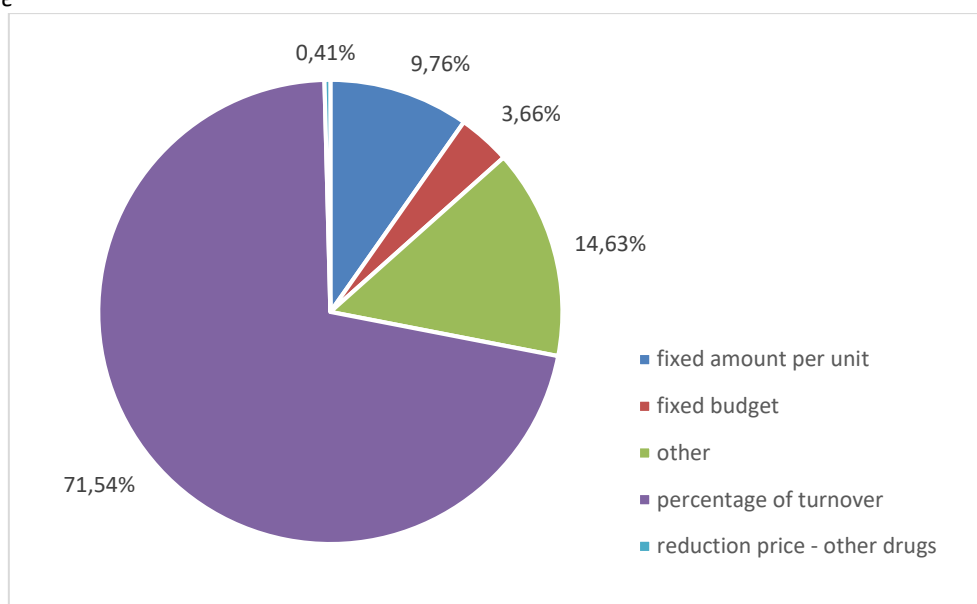


Mécanisme de compensation budgétaire

Compte tenu des conventions conclues, un seul mécanisme de compensation budgétaire a été utilisé dans 85 % des cas.

- Pour la plupart (71,54 %), il a été opté pour un reversement d'une partie du chiffre d'affaires réalisé. Ce mécanisme de compensation peut se composer d'un pourcentage fixe du chiffre d'affaires réalisé ou d'un pourcentage de reversement croissant en fonction de tranches de chiffre d'affaires préalablement établies. Comme déjà mentionné précédemment, lors de la détermination de ce pourcentage de reversement, il peut être tenu compte notamment du pourcentage d'échec de la thérapie (*non-responders*) comme constaté dans des études cliniques, situation dans laquelle il peut alors être question d'un mécanisme de compensation « outcomes-based » au niveau de la population, d'une évidence d'efficacité insuffisante ou de tailles de conditionnement inadéquates pouvant éventuellement entraîner un gaspillage.
- Dans 9,76 % des conventions conclues, le demandeur doit reverser un montant fixe par unité vendue.
- Dans 6,66 % des cas, un montant doit être reversé, correspondant à la totalité ou à une fraction de la différence entre les dépenses prévues et les dépenses réelles pour la spécialité en question. En l'occurrence, il peut par exemple s'agir du remboursement d'un montant fixe préalablement établi, indépendamment du chiffre d'affaires réalisé ou d'un remboursement intégral de la partie du chiffre d'affaires réalisé dépassant le chiffre d'affaires présumé.
- Le faible pourcentage (0,41 %) de conventions où la compensation doit être intégralement opérée par une diminution de prix d'un autre médicament du portfolio du demandeur indique que ce mécanisme de compensation n'a pas la préférence. Ceci peut éventuellement s'expliquer par l'incertitude de ce type de mécanisme de compensation.

Figure 122 : aperçu des demandes de convention article 81/111 en fonction du mécanisme de compensation budgétaire



Dans les 14,63 % restants des conventions conclues, deux mécanismes de compensation ou plus ont été combinés.

L'application de deux mécanismes de compensation ou plus dans une seule convention est complexe et logistiquement plus difficile à suivre que si un seul mécanisme est appliqué. Un éventuel avantage de la combinaison de mécanismes de compensation - et plus spécifiquement de la combinaison avec une diminution du prix d'un produit du portfolio - semble être de pouvoir atteindre une compensation totale plus élevée étant donné que la pression financière pour une firme ne s'exerce pas sur un seul produit de son portfolio. Ce système entraîne toutefois encore plus d'incertitude, étant donné qu'on part du principe de prévisions, non seulement en ce qui concerne la spécialité pharmaceutique qui est remboursée temporairement, mais aussi en ce qui concerne le produit du portfolio.

Parfois, davantage de mécanismes de compensation « alternatifs » sont également intégrés dans des conventions, comme une compensation financière en vue d'optimiser l'échange de données via Sciensano ou des compensations sur les médicaments qui ne font pas partie du portfolio du demandeur mais qui ont un lien (thérapeutique) avec le médicament auquel la convention s'applique.

Pour obtenir une plus grande sécurité budgétaire, il est possible - généralement en combinaison avec d'autres mécanismes de compensation - d'instaurer un « cap » au-delà duquel un important pourcentage du montant doit être reversé. Ce « cap » est instauré sur un pourcentage du chiffre d'affaires prévu et varie selon les conventions mais il est souvent fixé à moins de 100 % du chiffre d'affaires prévu.

Pas de « budget conventions » distinct mais bien un « mécanisme de contrôle du budget »

Comme déjà mentionné précédemment, il y a lieu de préciser qu'il n'existe pas de budget distinct pour les spécialités pharmaceutiques remboursées via une convention. Les conventions sont un des instruments utilisés dans le cadre de la politique en matière de médicaments pour mieux maîtriser le budget.

L'évolution des dépenses pour les médicaments remboursés via des conventions article 81 et suivants (AR 21.12.2001) et article 111 et suivants (nouvel AR 1.2.2018) est décrite ci-après.

Les éléments suivants doivent être pris en considération dans le cadre de l'interprétation du tableau.

- Recalcul en fonction des « années de prestation » effectives.
Les conventions sont réparties par année T où une compensation (« refund »), effectuée par la firme pharmaceutique, est prévue sur base des dispositions des conventions. La firme pharmaceutique doit à cet effet déclarer les chiffres d'affaires bruts (avant déduction de la compensation budgétaire) pour une période déterminée à laquelle la convention se rapporte. Les conventions courent de date à date, si bien que la période à laquelle se rapporte la convention peut durer deux ou trois années civiles et le moment du décompte ne correspond pas nécessairement à la même année civile que la période à laquelle le décompte se rapporte. Dans le cadre des conventions, des dépenses (brutes) sont donc effectivement réalisées au cours d'une année T mais les versements sont seulement effectués partiellement ou intégralement au cours de l'année T+1, au moment de la déclaration faite par la firme. Dans les tableaux ci-dessous, un recalcul proportionnel a été effectué afin de ramener ces chiffres d'affaires et mécanismes de compensation aux années effectives au cours desquelles les chiffres d'affaires et les refunds ont été réalisés.
- Pour les mécanismes de compensation, on peut uniquement tenir compte des mécanismes de compensation financière directe. Des compensations indirectes, via par exemple des diminutions de prix d'autres spécialités, ne sont pas prises en compte (les refunds sont par conséquent une sous-estimation de la compensation totale).
- Pour les chiffres d'affaires, il arrive dans certains cas que le chiffre d'affaires total de la spécialité soit pris en compte, et donc aussi le chiffre d'affaires pour cette spécialité pour des indications qui 'ne sont pas sous contrat'. Actuellement, c'est uniquement le cas pour les médicaments de la classe ATC L (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS).
(Les chiffres d'affaires sont par conséquent une surestimation, les refunds moyens exprimés en pourcentage sont des sous-estimations)
- Depuis octobre 2016, à la clôture de nouvelles conventions ou à l'établissement d'avenants, on tente aussi par ailleurs de prévoir déjà dans l'année T une perception aussi fiable que possible de la compensation (versement) due par la firme dans l'année au cours de laquelle les dépenses ont réellement eu lieu (année T), selon le mécanisme prévu dans la convention comme partie de la « nettoisation » des dépenses réelles pour les spécialités pharmaceutiques au sein de l'assurance maladie. L'application du système de « nettoisation » (« avances ») doit générer une image plus fiable des dépenses nettes réelles par année civile.
- Tant pour les chiffres d'affaires que pour les versements, on part en première instance de données connues, à savoir des chiffres d'affaires déclarés par les firmes, des avances payées, des décomptes provisoires et définitifs, pour les conventions conclues. Si les données ne sont pas connues, on part des estimations (estimates), qui servent de base pour les négociations de contrats. Le Tableau 19 permet de comprendre ce principe.
- Tous les montants sont au niveau 'prix ex-usine' (ex factory). Les chiffres d'affaires correspondent aux dépenses pour l'assurance maladie au niveau ex-usine (ex-factory) et ne prennent donc pas en compte les dépenses pour les marges, les honoraires ou la TVA. En effet, pour des raisons d'ordre pratique, le

mécanisme de compensation budgétaire dans les conventions article 81/111 est généralement déterminé sur base des chiffres d'affaires au niveau du prix ex-usine. La part des marges et honoraires est d'ailleurs limitée pour la plupart des médicaments remboursés via une convention article 81/111. Il s'agit souvent de médicaments qui sont uniquement remboursés lors d'une délivrance en officine hospitalière, ce qui signifie que les marges sont plafonnées. De ce fait, le pourcentage de la marge par rapport au coût total des spécialités souvent très onéreuses est généralement négligeable.

- Les données sont relatives à la situation à la date du 27.8.2020, source Direction Politique pharmaceutique (base de données suivi du processus des conventions article 81/111).

Tableau 19 : aperçu par an des chiffres d'affaires, compensations et dépenses nettes (niveau du prix ex-usine, exprimé en 000 EUR).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Chiffres d'affaires	2.349	8.680	53.411	131.470	225.160	466.079	652.716	1.070.151	1.316.037	1.570.255
Avances	-	-	-	-	-	-	-	100.491	195.504	387.036
Solde	-	1.249	2.630	23.729	41.428	56.629	121.316	172.656	162.078	218.136
Dépenses nettes	2.349	7.432	50.780	107.741	183.731	409.450	531.400	797.003	958.455	965.083
Pourcentage de compensation	0,0%	14,4%	4,9%	18,0%	18,4%	12,2%	18,6%	25,5%	27,2%	38,5%

DOSSIER – MÉDICAMENTS ORPHELINS

Un médicament orphelin est un produit pharmaceutique destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas de moyen préventif, diagnostique ou de traitement, ou s'il en existe, celui-ci apporte un bénéfice significatif au patient.

Une maladie rare est une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité grave et/ou chronique et qui ne touche pas plus de 5 personnes sur 10.000 dans l'Union Européenne (soit pour la Belgique, un maximum de 5.000 personnes).

NOMBRE DE SPECIALITES

Ce qualificatif d'orphelin, obtenu auprès de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) par une procédure de désignation préalable à l'enregistrement, peut cependant être :

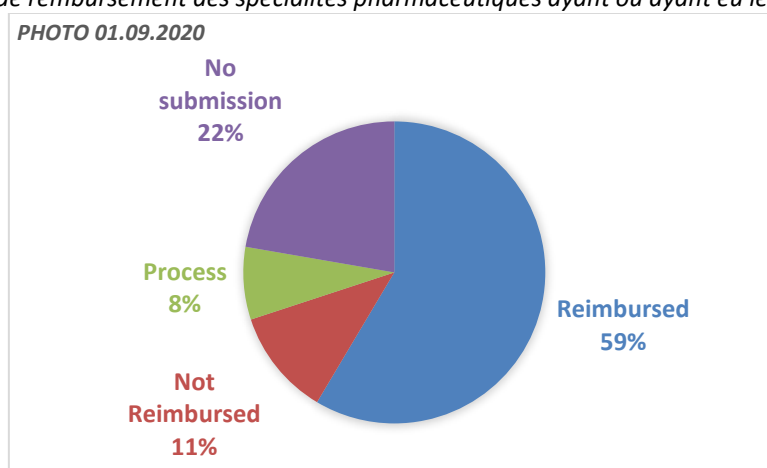
- retiré par la société responsable, notamment afin d'étendre ses indications ;
- perdu lorsque, par exemple, l'exclusivité de 10 ans arrive à échéance ou encore
- absent quand la firme n'a pas fait cette procédure de désignation.

Etant donné ces évolutions de statut, le comptage est donc moins simple qu'il n'y paraît.

Un bel exemple pour illustrer cette disparité sont les médicaments utilisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire. En effet, dans l'arsenal médicamenteux, nous avons des médicaments ayant toujours le statut d'orphelin, des médicaments sans la désignation préalable, des médicaments dont le statut d'orphelin a été retiré ou expiré, des médicaments génériques, ou encore des médicaments retirés du marché.

En date 1^{er} septembre 2020, le nombre de médicaments enregistrés, considérés ou ayant été considérés comme orphelins lors de leur évaluation au remboursement, étaient de 193. Sur ces près de 200 spécialités, un peu moins de 2/3 d'entre elles sont inscrites au remboursement (113 au 1^{er} septembre 2020).

Figure 123 : Statut de remboursement des spécialités pharmaceutiques ayant ou ayant eu le statut d'orphelin



Le suivi des demandes d'inscriptions auprès de la Commission de Remboursement des Médicaments conforte la tendance existante depuis plusieurs années, puisque les pourcentages par rapport au rapport précédent sont restés quasi similaires: près de 60% des médicaments qualifiés d'orphelins sont remboursables. Un peu plus de 10% d'entre eux se sont vus refuser l'accès au remboursement, pas uniquement pour des raisons budgétaires,

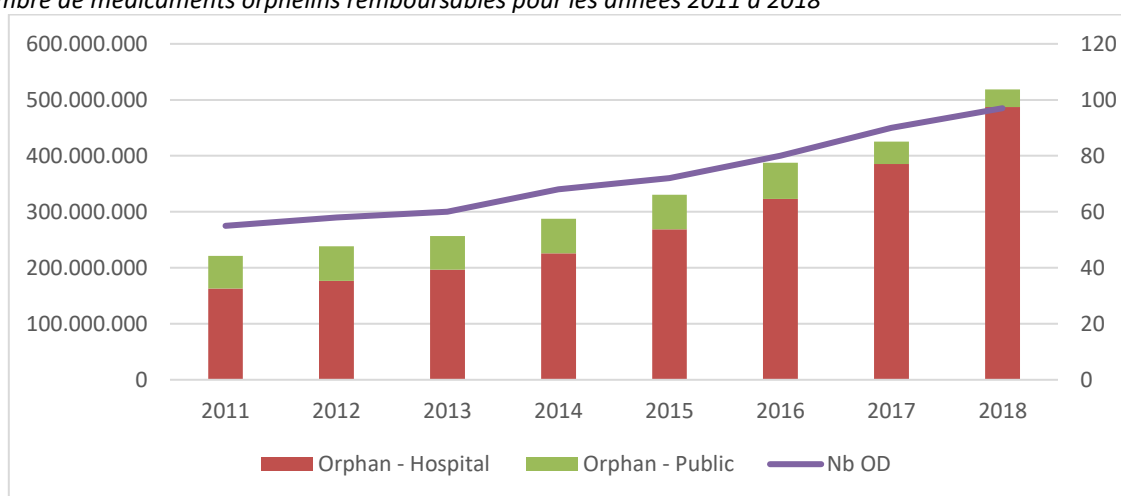
mais suite à l'existence d'alternatives souvent moins onéreuses ou à l'absence de certains éléments requis par la procédure. Un peu plus de 5% sont en cours de procédure auprès de la CRM mais surtout un peu moins de 25% de ces médicaments n'ont pas fait l'objet de la part de leur propriétaire d'une demande d'inscription au remboursement belge.

DÉPENSES

La plupart des médicaments orphelins ne sont remboursables qu'en milieu hospitalier, ce qui explique leur importance dans ces dépenses. De plus, quasi la totalité est inscrite en catégorie A.

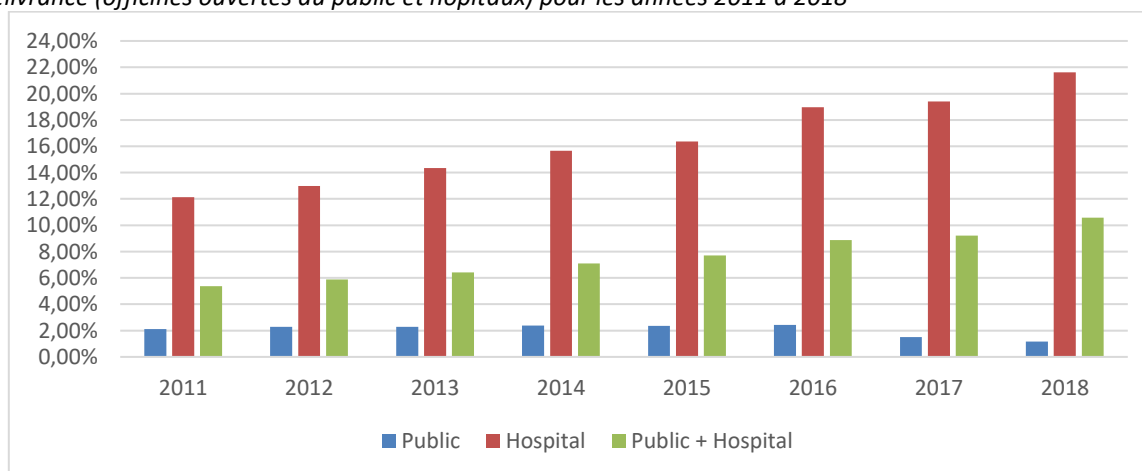
Les deux schémas (Figure 124 et Figure 125) ci-dessous montrent d'une part l'évolution intrinsèque des dépenses INAMI consacrées aux médicaments orphelins et d'autre part, leur proportion au sein des dépenses totales dédiées aux médicaments remboursables.

Figure 124 : évolution des dépenses annuelles nettes INAMI (officines ouvertes au public et hôpitaux) et du nombre de médicaments orphelins remboursables pour les années 2011 à 2018



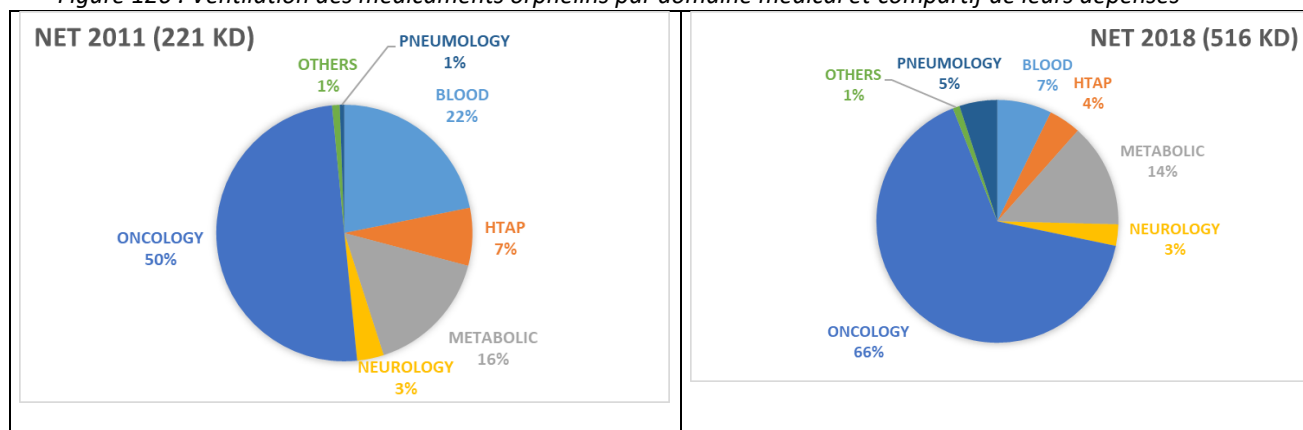
Entre 2011 et 2018, il y a un facteur de 2,34 au niveau de l'évolution des dépenses, tandis que le facteur de multiplication au niveau du nombre de médicaments orphelins inscrits au remboursement entre ces deux années est de 1,75.

Figure 125 : proportion des médicaments orphelins dans les dépenses nettes annuelles INAMI par lieu de délivrance (officines ouvertes au public et hôpitaux) pour les années 2011 à 2018



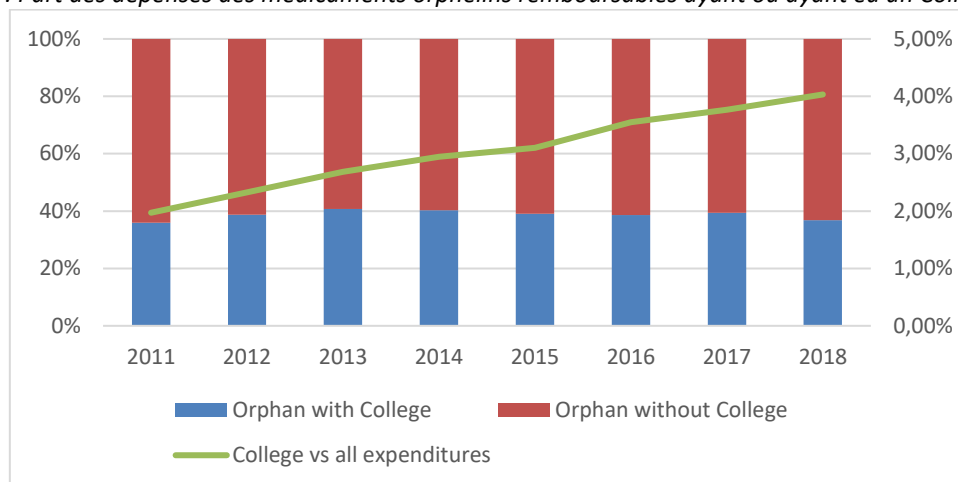
Sur base de la Figure 125, il peut être retenu grossièrement que les dépenses liées aux spécialités ayant ou ayant eu le statut d'orphelin, représentent 10% des dépenses nettes totales pour les spécialités pharmaceutiques remboursables, avec une représentation par lieu de délivrance, de 1% des dépenses nettes publiques allant jusqu'à 20% des dépenses hospitalières.

Figure 126 : Ventilation des médicaments orphelins par domaine médical et compartif de leurs dépenses



Cette comparaison permet de comprendre l'évolution de la spécification des cancers et le ciblage de leurs indications leur permettant d'obtenir la désignation d'orphelin, quant aux maladies liées aux troubles sanguins, le recours à la désignation est devenu moindre.

Figure 127 : Part des dépenses des médicaments orphelins remboursables ayant ou ayant eu un Collège



Le schéma reprend la proportion des dépenses liées à l’avis préalable d’un Collège par rapport à l’ensemble des dépenses liées à une spécialité ayant ou ayant eu le statut d’orphelin et la courbe représente quant à elle, la part des dépenses « collèges » par rapport à l’ensemble des dépenses nettes consacrées aux spécialités pharmaceutiques remboursables.

REMARQUES D’ORDRE GÉNÉRAL

Les remarques formulées dans le rapport précédent restent les mêmes :

Au niveau de l’oncologie, les médicaments orphelins émanent de la caractérisation de plus en plus ciblée des cancers, qui ainsi, répartit les malheureux patients par cancer spécifique.

Au niveau des maladies métaboliques, outre l’apparition de nouveaux médicaments, l’évolution des dépistages génétiques ainsi qu’une posologie dépendant régulièrement du poids du patient, permettent ainsi de comprendre l’évolution des dépenses. Sur base des données émanant des collèges, le coût moyen par an par patient pour ce type de molécule est de 215.000 € avec un intervalle de 50.000 à 400.000 €

Au niveau des traitements utilisés sur les éléments du sang, les dépenses élevées, sont expliquées par l’usage d’un certains nombres de médicaments dans des maladies dites rares mais pourtant connues, telles que certains types d’hémophilie. D’autres sont plus connus médiatiquement par le coût annuel.

Au niveau du traitement de l’HTAP, il est constaté que la thérapie évolue d’une monothérapie vers une plurithérapie augmentant ainsi les dépenses dans ce domaine avec une enveloppe annuelle dédiée pour un patient, équivalent à un montant allant de 40 à 50 milles euros mais seulement pour ce type de médicament, et non les autres produits parfois utilisés avant voire après, et qui ne répondent pas à la désignation de médicament orphelin, notamment les antagonistes calciques, sans mentionner les médicaments utilisés en cas d’hospitalisation et éventuellement de transplantation.

Généralités

La présente analyse évalue deux des variables pouvant être mesurées de manière objective et qui s'avèrent déterminantes pour l'accès à de nouveaux médicaments, innovants ou non, en Belgique : le nombre de demandes de remboursement introduites (dossiers) et les propositions par la Commission et décisions du Ministre pour les nouveaux médicaments pour lesquels une demande a été introduite.

Lors de l'évaluation et l'interprétation des données, il convient de prendre en considération une série d'éléments importants :

1. Eléments généraux

- Le remboursement de médicaments en Belgique est dirigé par l'offre, ce qui signifie qu'il est fonction des demandes de remboursement introduites par les firmes pharmaceutiques. Il s'agit d'un facteur absolument déterminant pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques remboursables et important pour la vitesse de remboursement de nouveaux médicaments, innovants ou non.
 - Pour les médicaments orphelins et les demandes de classe 1, la demande peut déjà être introduite à partir du moment où le demandeur dispose de l'avis favorable du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA (European Medicines Agency).
Cette possibilité n'a été que peu utilisée jusqu'à présent. Entre 2012 et 2019, 9,85% des demandes en classe 1 et des demandes d'admission au remboursement de médicaments orphelins ont été introduits sur base d'un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA, avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché 6 demandes en 2015, 6 demandes en 2016, 8 demandes en 2017, 6 demandes en 2018 et 1 demande en 2019.
 - Au 1^{er} avril 2018, l'arrêté royal du 21 décembre 2001 qui régissait les procédures délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques depuis le 1^{er} janvier 2002, a été abrogé et remplacé par l'arrêté royal du 1^{er} 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. A cette occasion, un certain nombre de modifications ont été introduites dans les procédures de la Commission parmi lesquelles :
 - une redéfinition de certaines sous-classes,
 - un élargissement des types de demandes pouvant faire l'objet d'un traitement administratif (élargissement aux extensions de gamme de spécialités déjà remboursables),
 - l'instauration d'une procédure spécifique pour les génériques/copies qui pourraient faire l'objet d'une exception partielle au patent cliff,
 - l'introduction d'une procédure d'admission spécifique pour les nouvelles formes pédiatriques de spécialités déjà remboursables chez les adultes (sous-classe 2C ; procédure de 90 jours),
 - l'introduction d'une procédure de modification des modalités de remboursement spécifique pour l'extension du remboursement d'une spécialité déjà remboursable chez les adultes aux enfants (procédure de 90 jours),
 - l'introduction de la possibilité pour les demandeurs de demander d'entamer des négociations en vue de la conclusion d'une convention pour les spécialités pour lesquelles la CRM a formulé un avis négatif, et ce uniquement sur proposition motivée du ministre des Affaires sociales
- ...

2. Éléments spécifiques à cette analyse

- Les données qui ont été traitées proviennent de la banque de données administrative utilisée par le secrétariat de la Commission de Remboursement des Médicaments pour le monitoring permanent des procédures et des délais d'exécution. Pour l'analyse du nombre de dossiers, sont prises en considération toutes les données des dossiers introduits entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2019.
- Pour cette analyse, seuls les dossiers uniques entrent en ligne de compte. Cela signifie qu'en cas de demandes simultanées pour différents dosages/conditionnements de spécialités, les dossiers sont mis en commun si la firme responsable, le type de dossier, le jour « 0 » (le jour de la demande), le principe actif, la proposition de la Commission et la décision du Ministre sont identiques.
- L'analyse ne fait pas de distinction entre les premières demandes et les demandes renouvelées (nombre limité). En d'autres termes, chaque dossier unique est considéré comme un « nouveau dossier » dans l'analyse.
- Les analyses ne tiennent pas compte des dossiers traités au niveau administratif, c'est-à-dire sans intervention de la Commission, pour lesquels la procédure est limitée à 60 jours.

Nombre de dossiers

Le nombre de dossiers introduits en 2018 et en 2019 via la procédure CRM (arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques et arrêté royal du 1^{er} 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) est inférieur au nombre moyen de dossiers introduits par an ces 10 dernières années, avec des différences importantes en fonction du type de demande (voir Figure 128). En 2017, le nombre de dossiers introduits a été supérieur au nombre moyen de dossiers introduits par an ces 10 dernières années. On constate en 2017 une hausse du nombre global de dossiers introduits par rapport à 2016, essentiellement due à une hausse importante du nombre de dossiers introduits en classe 1 ainsi qu'à une hausse des dossiers de modification de modalités de remboursement (procédures initiées par une firme ou par la CRM elle-même). En 2018, on observe un retour du nombre de dossiers introduits à un niveau similaire à celui de 2012 et cette baisse se poursuit en 2019. La baisse observée en 2019 par rapport à 2018 est essentiellement due à une baisse du nombre de dossiers introduits en classe 2 ainsi qu'à une baisse importante du nombre de dossier dossiers de modification de modalités de remboursement (procédures initiées par une firme ou par la CRM elle-même).

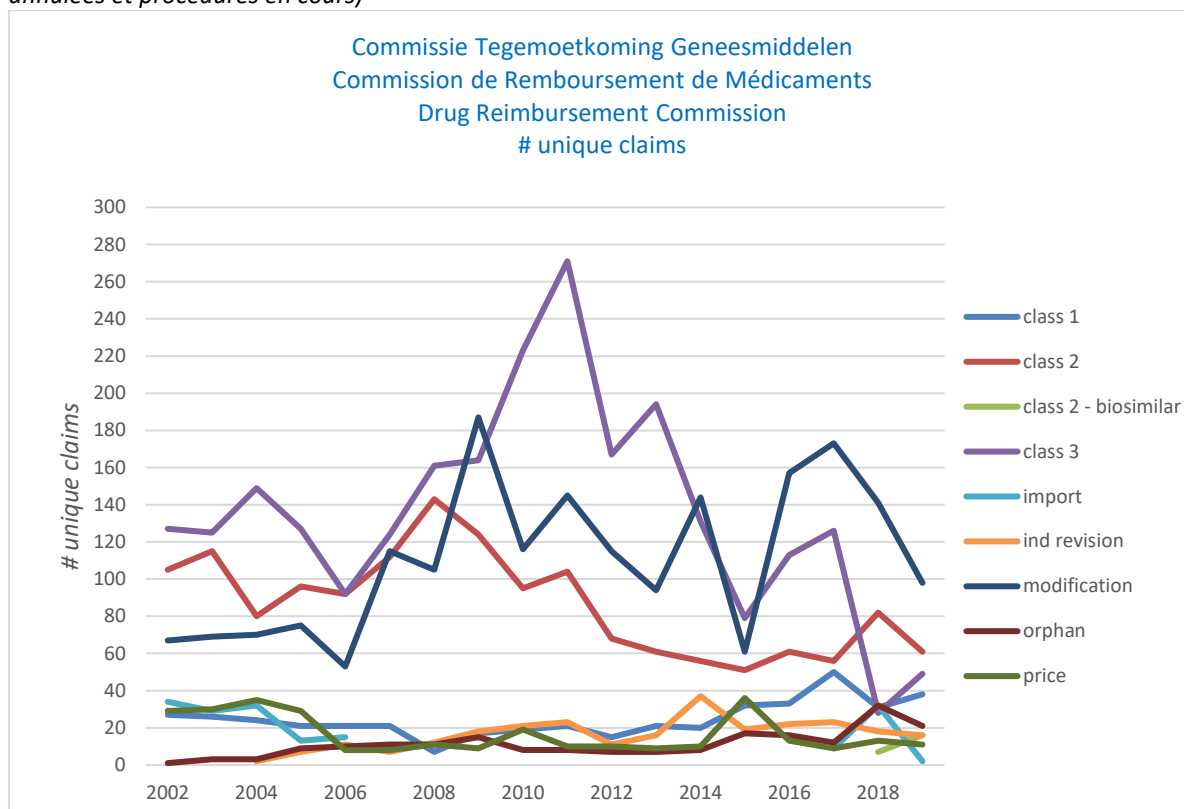
Il est à noter que :

- Après avoir atteint son niveau le plus bas en 2008, le nombre de demandes de classe 1 est en augmentation depuis 2009 et a atteint 50 demandes en 2017, 31 demandes en 2018 et 38 demandes en 2019.
- Le nombre de demandes pour des médicaments orphelins est largement supérieur en 2018 et en 2019 par rapport à ce qui avait été observé depuis 2010 : entre 2010 et 2014, il y a eu 7 à 8 demandes par an pour des médicaments orphelins, alors qu'en 2015, en 2016 et en 2017, le nombre de demandes pour des médicaments orphelins s'est élevé respectivement à 17 demandes, 16 demandes et 12 demandes et que le nombre de demandes s'est élevé à 32 pour 2018 et 21 pour 2019.
- Le nombre de demandes de classe 2 est assez stable ces dernières années. (51 demandes en 2015, 61 demandes en 2016, 56 en 2017, 82 en 2018 et 61 en 2019).
- Le nombre de demandes de classe 3 - procédure non administrative a atteint son niveau le plus bas depuis l'entrée en vigueur de l'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 en 2018 (79 demandes en 2015, 113 demandes en 2016, 126 demandes en 2017, 28 demandes en 2018 et 49 demandes en 2019).
- Le nombre élevé de demandes de modification des modalités de remboursement est frappant certaines années, à savoir 2007, 2009, 2011, 2014, 2016 et 2017; à noter que ces demandes concernent tant des extensions d'indications que des corrections plus techniques. Attention donc : les chiffres du dernier semestre 2007 comprennent toutes les modifications de simvastatine de la catégorie C à la catégorie B. Ceci vaut également pour 2009, où il a été question, pour un grand nombre de dossiers, de modifications de la réglementation tarifaire (moyens de contraste), simplifications administratives (transferts vers chapitre I pour les sartans et les inhibiteurs de l'ECA – reformulation des modalités de remboursement en vue de l'accroissement de la cohérence de celles-ci pour les EPOs). En 2011, il a été question, pour un grand nombre de dossiers, de modifications des modalités de remboursement à l'initiative de la CRM (médicaments utilisés dans le traitements de la maladie de Parkinson, spécialités à base de paclitaxel,...), tout comme en 2014 (spécialités à base de docétaxel, d'oxaliplatine, d'anastrozole,...), en 2016 (spécialités à base de gemcitabine, d'irinotécan, d'hormone de croissance,...) et en 2017 (spécialités à base d'un anti-inflammatoire non stéroïdien COX-2 sélectif, spécialités à base de piroxicam, spécialités à base d'aliskirène,...) .

À ces données NE sont PAS ajoutés :

- pour 2010, 228 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative » ni 898 procédures « article 97 - propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2011, 231 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative » ni 201 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2012, 214 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative » ni 114 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2013, 246 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative » ni 373 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2014, 142 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative » ni 227 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2015, 146 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative » ni 264 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2016, 109 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative », 55 dossiers terminés « importation parallèle – procédure administrative » ni 188 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2017 132 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative », 84 dossiers terminés « importation parallèle – procédure administrative » ni 344 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2018 112 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative », 53 dossiers terminés « importation parallèle – procédure administrative » ni 160 « procédures article 97/article 130 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » ;
- pour 2019 186 dossiers terminés « classe 3 – procédure administrative », 22 dossiers terminés « importation parallèle – procédure administrative » ni 518 « procédures article 97 – propositions administratives de modifications/corrections à la liste » .

Figure 128 : nombre de demandes par an (dossiers uniques – en ce compris, les procédures terminées, demandes annulées et procédures en cours)



Propositions de la Commission et décisions du Ministre

L'arrêté royal du 21 décembre 2001 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, stipulait que les décisions du Ministre relatives aux demandes de remboursement des nouvelles spécialités pharmaceutiques doivent être signifiées aux demandeurs dans un délai de 180 jours civils, à compter de la demande (le jour « 0 »), compte tenu des suspensions éventuelles des procédures. Ceci est également le cas dans l'arrêté royal du 1^{er} 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.

Le Ministre prend sa décision sur proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments, qui est tenue de formuler cette proposition dans les 150 jours suivant la demande.

Le Ministre ne peut pas déroger à cette proposition de la Commission, sauf pour des raisons budgétaires ou sociales, et peut prendre cette décision seul si la Commission ne formule aucune proposition, dans les 150 jours prévus (la firme peut demander une suspension de la procédure dans deux diverses phases : l'évaluation et la proposition).

Depuis le 1^{er} juillet 2014, la Commission a la possibilité de formuler trois types de proposition :

- une proposition positive
ou
- une proposition négative
ou
- une proposition d'entamer une procédure conformément à l'article 81bis de l'arrêté royal du 21 décembre 2001, par laquelle la Commission propose à un demandeur d'entamer des négociations en vue de la conclusion d'une convention avec l'INAMI pour l'inscription temporaire d'une spécialité dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (ou le cas échéant, l'inscription temporaire d'une nouvelle indication thérapeutique pour une spécialité déjà inscrite dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables). Depuis le 1^{er} avril 2018, ce type de proposition est remplacé par une proposition d'entamer une procédure conformément à l'article 112 de l'arrêté royal du 1^{er} février 2018.

Les propositions de la Commission sont acceptées à la majorité des deux tiers – sans tenir compte des abstentions lors du vote. En d'autres termes, si, parmi les membres ayant le droit de vote, qui NE s'abstiennent PAS lors du vote, on n'atteint pas une majorité des deux tiers, ni pour une proposition d'inscription sur la liste d'un (nouveau) médicament, ni pour NE PAS l'inscrire, on considère que la Commission ne formule PAS de proposition. Un membre votant qui a déclaré un conflit d'intérêt pour un dossier ne participe pas au vote sur ce dossier bien qu'il soit un membre votant au sein de la CRM.

Le Tableau 20 traduit la fréquence à laquelle, pour la période 2015-2019, une proposition négative, positive ou dite 'article 81bis'/'art. 112' est formulée par la Commission, pour les différents types de demandes, et la mesure dans laquelle on n'atteint pas la majorité des deux tiers permettant de formuler une telle proposition. Les annexes du présent rapport comportent des données détaillées pour les différentes années.

On remarque clairement que pour les dossiers introduits en classe 1, l'atteinte d'une majorité des deux tiers pour la formulation d'une proposition est plus rare (pour 21% des dossiers, pas de proposition de la Commission).

Tableau 20 : nombre de demandes uniques pour inscription dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables versus proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (2015-2019)

2015 – 2019									
	Positive		art.81 bis/art. 112		negative		no proposition		total
	number	%	number	%	number	%	number	%	number
class 1	20	17	55	47	17	15	25	21	117
class 2	141	71	9	5	30	15	19	10	199
class 2 – biosim	20	100	-	-	-	-	-	-	20
class 3	152	66	-	-	60	26	20	9	232
modification	290	72	47	12	44	11	21	5	402
Orphan	9	16	31	56	10	18	5	9	55
Total	632	62	142	14	161	16	90	9	1025

Le Tableau 21 traduit, pour la période 2015-2019, la mesure dans laquelle une proposition positive, une proposition d'entamer une procédure conformément à l'article 81bis de l'arrêté royal du 21 décembre 2001, une proposition d'entamer une procédure conformément à l'article 112 de l'arrêté royal du 1er février 2018 ou une proposition négative formulée par la Commission, pour les différents types de demandes, est suivie par le Ministre. Pour les dossiers pour lesquels la Commission n'a formulé aucune proposition, on examine dans quelle mesure le Ministre a rendu une décision positive ou négative. Les annexes du présent rapport comportent également des données détaillées pour les différentes années.

Tableau 21 : décisions du Ministre en fonction de la proposition de la CRM (2015-2019)

	positive decision Min		negative decision Min		no decision Min (pos)		total
CTG CRM proposal	#	%	#	%	#	%	#
class 1	84	60,9	54	39,1	-	-	138
positive prop	22	100,0	-	-	-	-	20
negative prop	4	20,0	16	80,0	-	-	29
no prop	13	44,8	16	55,2	-	-	22
art. 81bis	45	67,2	22	32,8	-	-	67
class 2	216	89,6	24	10,0	1	0,4	241
positive prop	168	100,0	-	-	-	-	168
negative prop	22	59,5	14	37,8	1	2,7	37
no prop	25	92,6	2	7,4	-	-	27
art. 81bis	1	11,1	8	88,9	-	-	9
class 2 - biosim	20	100	-	-	-	-	20
positive prop	20	100	-	-	-	-	20
negative prop	-	-	-	-	-	-	-
no prop	-	-	-	-	-	-	-
class 3	265	88,9	25	8,4	8	2,7	298
positive prop	193	99,5	-	-	1	0,5	194
negative prop	54	66,7	24	29,6	3	3,7	81
no prop	18	78,3	1	4,3	4	17,4	23

modification	377	83,4	67	14,8	8	1,8	452
positive prop	317	99,1	1	0,3	2	0,6	320
negative prop	9	18,0	38	76,0	3	6,0	50
no prop	17	63,0	8	29,6	2	7,4	27
art. 81bis	34	61,8	20	36,4	1	1,8	55
orphan	38	56,7	29	43,3	-	-	67
positive prop	12	100,0	-	-	-	-	12
negative prop	2	18,2	9	81,8	-	-	11
no prop	4	66,7	2	33,3	-	-	6
art. 81bis	20	52,6	18	47,4	-	-	38
total	1000	82,2	199	16,4	17	1,4	1216

Il ressort de ce tableau que le Ministre se rallie, dans la majeure partie des cas, aux propositions de la Commission.

Lorsque la Commission ne formule aucune proposition (dans 6,3% des cas tous types de dossiers confondus), le Ministre prend, dans plus de 65% des cas, une décision favorable.

Pour les demandes introduites en classe 1, le Ministre a dévié d'une proposition négative de la Commission dans 4 dossiers (càd dans 20% des dossiers introduits en classe 1 ayant fait l'objet d'une proposition négative).

Pour les demandes concernant l'admission au remboursement d'un médicament orphelin, le Ministre a dévié d'une proposition négative de la Commission dans 2 dossiers (càd dans 18,2% des dossiers concernant l'admission au remboursement d'un médicament orphelin ayant fait l'objet d'une proposition négative).

ANNEXE 1

FONCTIONNEMENT DE LA CRM

Aperçu des résultats des procédures (AR 21.12.2001/AR 01.02.2018)
pour les demandes de modification de la liste des spécialités remboursables
2015-2019

PROPOSITIONS DE LA CRM en fonction du TYPE DE DEMANDE

Tableau 22 : nombre de demandes uniques pour inscription dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables versus proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (2015)

2015									
	positive		negative		no proposition		Art. 81bis		total
	number	%	number	%	number	%	number	%	Number
class 1	2	9 %	3	13 %	4	17 %	14	61 %	23
class 2	27	61 %	7	16 %	10	23 %	-	-	44
class 3	42	64 %	21	32 %	3	5 %	-	-	66
Modification	32	63 %	4	8 %	6	12 %	9	18 %	51
Orphan	3	23 %	1	8 %	2	15 %	7	54 %	13
Total	106	54 %	36	18 %	25	13 %	30	15 %	197

Tableau 23 : nombre de demandes uniques pour inscription dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables versus proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (2016)

2016									
	positive		negative		no proposition		Art. 81bis		total
	number	%	number	%	number	%	number	%	Number
class 1	8	27 %	1	3 %	6	20 %	1	50 %	30
class 2	33	73 %	5	11 %	7	16 %	-	-	45
class 3	68	65 %	21	20 %	15	14 %	-	-	104
Modification	71	70 %	9	9 %	7	7 %	15	15 %	102
Orphan	3	21 %	3	21 %	2	14 %	6	36 %	14
Class 2 - biosim	1	100 %	-	-	-	-	-	-	1
Total	184	62 %	39	13 %	37	13 %	36	12 %	296

Tableau 24: nombre de demandes uniques pour inscription dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables versus proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (2017)

2017									
	positive		negative		no proposition		Art. 81bis		total
	number	%	number	%	number	%	number	%	Number
class 1	8	20 %	10	24 %	5	12 %	18	44 %	41
class 2	31	67 %	8	17 %	7	15 %	-	-	46
class 3	55	63 %	29	33 %	3	3 %	-	-	87
Modification	63	66 %	19	20 %	5	5 %	8	8 %	95
Orphan	2	20 %	1	10 %	1	10 %	6	60 %	10
Class 2 - biosim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	159	57 %	67	24 %	21	8 %	32	11 %	279

Tableau 25 : nombre de demandes uniques pour inscription dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables versus proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (2018)

2018									
	positive		negative		no proposition		Art. 81bis		total
	number	%	number	%	number	%	number	%	Number
class 1	1	5 %	5	23 %	7	32 %	9	41 %	22
class 2	44	72 %	8	13 %	4	7 %	5	8 %	61
class 3	13	68 %	6	32 %	-	-	-	-	19
Modification	93	73 %	13	10 %	4	3 %	18	14 %	128
Orphan	2	9 %	5	22 %	2	9 %	14	61 %	23
Class 2 – biosim	6	100%	-	-	-	-	-	-	6
Total	159	61 %	37	14 %	17	7 %	46	18 %	259

Tableau 26 : nombre de demandes uniques pour inscription dans la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables versus proposition de la Commission de Remboursement des Médicaments (2019)

2019									
	positive		negative		no proposition		Art. 81bis		total
	number	%	number	%	number	%	number	%	Number
class 1	3	13 %	1	4 %	7	29 %	13	54 %	24
class 2	33	70 %	9	19 %	1	2 %	4	98 %	47
class 3	16	73 %	4	18 %	2	9 %	-	-	22
Modification	61	79 %	5	6 %	5	6 %	5	6 %	76
Orphan	2	25 %	1	13 %	-	-	6	75 %	9
Class 2 - biosim	13	100%	-	-	-	-	-	-	13
Total	128	67 %	20	10 %	15	8 %	28	15 %	191

DECISIONS DU MINISTRE en fonction de la PROPOSITION DE LA CRM

Tableau 27 : décisions du Ministre en fonction de la proposition de la CRM (dossiers uniques 2015)

2015											
	positive decision Min		negative decision Min		no decision Min (pos)		no data		withdrawn (company)		total
CTG CRM proposal	number	%	Number	%	number	%	number	%	number	%	number
class 1	18	69,2 %	6	23,1 %	-	-	-	-	2	7,7 %	26
positive prop	2	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Art. 81bis	14	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	14
negative prop	-	-	4	66,7 %	-	-	-	-	2	33,3 %	6
no prop	2	50 %	2	50 %	-	-	-	-	-	-	4
class 2	41	89,1 %	3	6,5 %	-	-	-	-	2	4,3 %	46
positive prop	27	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	27
negative prop	4	44,4 %	3	33,3 %	-	-	-	-	2	22,2 %	9
no prop	10	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	10
class 3	59	84,3 %	7	10,0 %	1	1,4 %	-	-	3	4,3 %	70
positive prop	43	93,5 %	-	-	-	-	-	-	3	6,5 %	46
negative prop	15	71,4 %	6	28,6 %	-	-	-	-	-	-	21
no prop	1	33,3 %	1	33,3 %	1	33,3 %	-	-	-	-	3
modification	46	88,5 %	5	9,6 %	-	-	-	-	1	1,9 %	52
positive prop	32	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	32
Art. 81bis	7	77,8 %	2	22,2 %	-	-	-	-	-	-	9
negative prop	1	20,0 %	3	60,0 %	-	-	-	-	1	20,0 %	5
no prop	6	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	6
orphan	10	62,5 %	4	25,0 %	-	-	-	-	2	12,5 %	16
positive prop	3	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	3

Art. 81bis	5	71,4 %	2	28,6 %	-	-	-	-	-	-	7
negative prop	-	-	2	50 %	-	-	-	-	2	50 %	4
no prop	2	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	2
total	174	82,9 %	25	11,9 %	1	0,5 %	-	-	10	4,8%	210

Tableau 28 : décisions du Ministre en fonction de la proposition de la CRM (dossiers uniques 2016)

2016											
	positive decision Min		negative decision Min		no decision Min (pos)		no data		withdrawn (company)		total
CTG CRM proposal	num ber	%	Num ber	%	numb er	%	num ber	%	num ber	%	numb er
class 1	24	82,8 %	4	13,8 %	-	-	-	-	1	3,4 %	29
positive prop	8	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Art. 81bis	12	92,3 %	1	7,7 %	-	-	-	-	-	-	13
negative prop	-	-	2	66,7 %	-	-	-	-	1	33,3 %	3
no prop	4	80 %	1	20 %	-	-	-	-	-	-	5
class 2	41	82 %	5	10 %	-	-	-	-	4	8 %	50
positive prop	32	97 %	-	-	-	-	-	-	1	3 %	33
negative prop	2	25 %	5	50 %	-	-	-	-	2	25 %	9
no prop	7	77,8 %	1	11,1 %	-	-	-	-	1	11,1 %	9
class 2 - biosim	1	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	1
positive prop	1	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	1
negative prop	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
no prop	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
class 3	103	92%	5	4,5%	1	0,9 %	-	-	3	2,7 %	112
positive prop	69	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	69
negative prop	17	70,8 %	5	20,8 %	-	-	-	-	2	8,3 %	24
no prop	17	89,5 %	-	-	1	5,3 %	-	-	1	5,3 %	19
modification	96	90,6 %	7	6,6%	2	1,9 %	-	-	1	0,9 %	106
positive prop	73	98,6 %	-	-	1	1,4%	-	-	-	-	74
Art. 81bis	16	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	16
negative prop	2	22,2 %	7	77,8 %	-	-	-	-	-	-	9
no prop	5	71,4 %	-	-	1	14,3 %	-	-	1	14,3 %	7
orphan	8	72,7 %	3	27,3 %	-	-	-	-	-	-	11
positive prop	3	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Art. 81bis	3	75%	1	25%	-	-	-	-	-	-	4

negative prop	1	33,3 %	2	66,7 %	-	-	-	-	-	-	3
no prop	1	100 %	-	-	-	-	-	-	-	-	1
total	273	88,3 %	24	7,8%	3	1,0%	-	-	9	2,9%	309

Tableau 29 : décisions du Ministre en fonction de la proposition de la CRM (dossiers uniques 2017)

	positive decision Min		negative decision Min		no decision Min (pos)		total
CTG CRM proposal	number	%	number	%	number	%	number
class 1	27	65,9	14	34,1	-	-	41
positive prop	8	100,0	-	-	-	-	8
negative prop	4	40,0	6	60,0	-	-	10
no prop	1	20,0	4	80,0	-	-	5
Art. 81bis	14	77,8	4	22,2	-	-	18
class 2	41	89,1	4	8,7	1	2,2	46
positive prop	31	100,0	-	-	-	-	31
negative prop	4	50,0	3	37,5	1	12,5	8
no prop	6	85,7	1	14,3	-	-	7
class 3	77	88,5	6	6,9	4	4,6	87
positive prop	55	100,0	-	-	-	-	55
negative prop	20	69,0	6	20,7	3	10,3	29
no prop	2	66,7	-	-	1	33,3	3
modification	72	75,8	19	20,0	4	4,2	95
positive prop	61	96,8	1	1,6	1	1,6	63
no prop	4	80,0	1	20	-	-	5
negative prop	1	5,3	16	84,2	2	10,5	19
Art. 81bis	6	75,0	1	12,5	1	12,5	8
orphan	9	90,0	1	10,0	-	-	10
positive prop	2	100,0	-	-	-	-	2
No prop	1	100,0	-	-	-	-	1
negative prop			1	100,0	-	-	1
Art. 81bis	6	100,0	-	-	-	-	6
total	226	81,0	44	15,8	9	3,2	279

Tableau 30 : décisions du Ministre en fonction de la proposition de la CRM (dossiers uniques 2018)

	positive decision Min		negative decision Min		no decision Min (pos)		total
	number	%	number	%	number	%	number
CTG CRM proposal							
class 1	7	31,8	15	68,2	-	-	22
positive prop	1	100,0			-	-	1
negative prop		0,0	5	100,0	-	-	5
no prop	3	42,9	4	57,1	-	-	7
Art. 81bis	3	33,3	6	66,7	-	-	9
class 2	55	90,2	6	9,8	-	-	61
positive prop	44	100,0	-	-	-	-	44
negative prop	6	75,0	2	25,0	-	-	8
no prop	4	100,0	-	-	-	-	4
Art. 81bis/art. 112	1	20,0	4	80,0			5
class 3	14	73,7	4	21,1	1	20,0	19
positive prop	12	92,3	-	-	1	7,7	13
negative prop	2	33,3	4	66,7	-	-	6
no prop	-	-	-	-	-	-	0
modification	99	77,3	28	21,9	1	0,8	128
positive prop	93	100,0	-	-	-	-	93
negative prop	2	15,4	11	84,6	-	-	13
no prop	-	0,0	3	75,0	1	25,0	4
Art. 81bis	4	22,2	14	77,8	-	-	18
orphan	7	30,4	16	69,6	-	-	23
positive prop	2	100,0	-	-	-	-	2
No prop	1	50,0	1	50,0	-	-	2
negative prop	-	-	5	100,0	-	-	5
Art. 81bis	4	28,6	10	71,4	-	-	14
total	182	71,9	69	27,3	2	0,8	253

Tableau 31 : décisions du Ministre en fonction de la proposition de la CRM (dossiers uniques 2019)

	positive decision Min		negative decision Min		no decision Min (pos)		total
	number	%	number	%	number	%	number
CTG CRM proposal							
class 1	7	29,2	17	70,8	-	-	24
positive prop	3	100,0	-	-	-	-	3
negative prop		0,0	1	100,0	-	-	1
no prop	2	28,6	5	71,4	-	-	7
Art. 81bis	2	15,4	11	84,6	-	-	13
class 2	41	87,2	6	12,8	-	-	47
positive prop	33	100,0	-	-	-	-	33
negative prop	7	77,8	2	22,2	-	-	9
no prop	1	100,0	-	-	-	-	1
Art. 81bis/art. 112		0,0	4	100,0			4
class 3	19	86,4	3	13,6	-	-	22
positive prop	16	100,0		0,0	-	-	16
negative prop	1	25,0	3	75,0		-	4
no prop	2	100,0			-	-	2
modification	68	88,3	8	10,4	1	1,3	77
positive prop	61	100,0	-	-	-	-	61
negative prop	3	60,0	1	20,0	1	20,0	5
no prop	1	20,0	4	80,0	-	-	5
Art. 81bis	3	50,0	3	50,0	-	-	6
orphan	4	50,0	4	50,0	-	-	8
positive prop	2	100,0	-	-	-	-	2
negative prop	1	100,0	-	-	-	-	1
No prop	-	-	-	-	-	-	0
Art. 81bis	1	20,0	4	80,0	-	-	5
total	139	78,1	38	21,3	1	0,6	178

ANNEXE 2

MESURES D'ÉCONOMIE 2017-2019

**Indexation de l'honoraire de base des pharmaciens et des plafonds de l'intervention personnelle:
01.01.2017**

L'honoraire de base des pharmaciens a été indexé au 1^{er} janvier 2017. Le montant est passé de 4,16 € à 4,20 € (hors TVA).

Les plafonds de l'intervention personnelle ont également été indexés. Les nouveaux montants sont les suivants:

Catégories de remboursement	Bénéficiaires préférentiels Non hospitalisés	Bénéficiaires ordinaires Non hospitalisés
Catégorie B	Ticket modérateur: maximum de € 7,90	Ticket modérateur: maximum de € 11,90
Catégorie B – grand modèle	Ticket modérateur: maximum de € 9,80	Ticket modérateur: maximum de € 14,80
Catégorie C	Ticket modérateur: maximum de € 9,80	Ticket modérateur: maximum de € 14,80

**Régularisation des prix de certains génériques dans le cadre du remboursement de référence :
01.01.2017**

Cette mesure d'économie vise à régulariser le prix des spécialités génériques pour lesquelles le « patent cliff » n'a pas été appliquée au 1^{er} mars 2016 en raison de l'absence de spécialité de référence dans certains clusters.

Dans ces clusters:

- Les génériques avec un principe actif remboursables depuis moins de 2 ans sont diminués de 16,50%.
- Les génériques avec un principe actif remboursables depuis plus de 2 ans et moins de 4 ans sont diminués de 11,17%.
- Les génériques avec un principe actif remboursables depuis plus de 4 ans et moins de 6 ans sont diminués de 6%.

Les clusters concernés sont:

- Cimétidine
- Flutamide
- Mitoxantrone
- Norfloxacin (pas de baisse)
- Paclitaxel
- Pantoprazole
- Pantoprazole (inj.)
- Vancomycine
- Vincristine (pas de baisse)

Application du « combi-cliff » simultanément à l'application du trimestrielle du remboursement de référence: 01.03.2017

La base de remboursement des spécialités ayant plus qu'un principe actif, qui ne sont pas ou plus protégés par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, et pour lesquelles le remboursement de référence a été appliqué, avant le 1er mars 2017, à au moins un de leurs principes actifs, est diminuée de plein droit, de telle sorte que la base de remboursement de la combinaison n'excède pas la somme des bases de remboursement les plus élevées des spécialités "mono" "les moins chères" disponibles.

Les clusters concernés sont:

- Dexaméthasone + Tobramycine
- Altizide + Spironolactone
- Fénotérol + Ipratropium
- Dipyridamole + Acide acétylsalicylique
- Diclofénac + Misoprostol
- Timolol + Brinzolamide

Le remboursement de référence est considéré comme appliqué pour les clusters suivants (même si des génériques ne sont pas remboursables ou pas disponibles):

- Acébutolol + Hydrochlorothiazide
- Amiloride + Furosémide
- Métoprolol + Chlortalidone
- Métoprolol + Félodipine
- Aténolol + Nifédipine
- Hydrochlorothiazide + Triamterène
- Félodipine + Ramipril
- Alendronate + Colécalciférol
- Timolol + Travoprost
- Enalapril + Lercanidipine
- Perindopril + Amlodipine
- Nébivolol + Hydrochlorothiazide
- Telmisartan + Amlodipine
- Pravastatine + Fénofibrate
- Acide alendronique + Calcium + Colécalciférol
- Perindopril, - arginine + Indapamide + Amlodipine, - besilate

Augmentation du pourcentage de baisse appliquée dans le cadre de la mesure « biologiques » : 01.03.2017

Les spécialités biologiques qui avaient déjà été diminuées de 7,5 % entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} janvier 2017 dans le cadre de la mesure biologiques, ont été diminués de 2,7 % supplémentaires afin de les mettre au niveau – 10%.

Les clusters concernés sont:

- Filgrastim
- Héparine
- Infliximab
- Interféron beta-1b, recombinant humain
- Nadroparine
- Hormone de croissance recombinante (somatropine)
- Facteur de coagulation VIII, recombinant (octocog alfa)
- Tinzaparine

Révision de groupe Immunoglobulines : 01.04.2017

Maintien du remboursement dans toutes les indications remboursables, à l'exception de l'indication « Syndromes d'immunodéficience acquises » compte tenu du manque d'évidence scientifique dans cette indication.

Révision de groupe Sartans : 01.04.2017

- Transfert de toutes les spécialités à base d'olmésartans au chapitre I associé à une baisse de prix de 10%.
- Autres sartans : pas de modifications

Révision de groupe Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) : 01.04.2017

Application des trois mesures suivantes :

- 1. Suppression du remboursement de certaines tailles de conditionnement pour les principes actifs suivant:

molécules	dosage	Tailles de conditionnement
oméprazole	40 mg	98x – 100x
lansoprazole	15 mg	84x – 98x – 100x
pantoprazole	40 mg	84x – 98x – 100x – 112x
rabéprazole	10 mg & 20 mg	98x – 100x
esoméprazole		

- 2. Diminution de prix de 33% pour les conditionnements de 84, 98 et 100 à base de lansoprazole 30 mg.
- 3. Transfert du chapitre II au chapitre IV de tous les IPP à fort dosage.

Révision de groupe corticoïdes : 01.04.2017

Transfert de tous les corticoïdes en spray de la catégorie B à la catégorie Cx (sans baisse de prix).

Révision de groupe antibiotiques : 01.05.2017

Transfert de tous les antibiotiques à administration orale en catégorie C (sans baisse de prix).
Révision de groupe antispasmodiques urinaires : 01.05.2017 Pas de baisse de prix dans le cadre de cette révision de groupe. Oxybutinine - Maintien des conditions de remboursement actuelles avec néanmoins une harmonisation des conditions de remboursement au chapitre IV, § 1950000. Autres principes actifs - Pour la spécialité Urispas®: suppression du remboursement au chapitre I et inscription au chapitre IV, § 2680000 - Pour les autres spécialités : maintien des conditions de remboursement actuelles avec néanmoins une harmonisation des conditions de remboursement au chapitre IV, § 2680000
Révision de groupe biphosphonates : 01.05.2017 - Transfert de tous les bisphosphonates au chapitre I associé à une baisse de prix. - Déremboursement des spécialités n'ayant pas accepté la baisse de prix.
Révision de groupe antiagrégants plaquettaires : 01.06.2017 Spécialités à base de clopidogrel : Clopidogrel 75 mg : ➤ Transfert de toutes les spécialités avec du clopidogrel 75 mg au chapitre I associé à une baisse de prix. ➤ Déremboursement des spécialités n'ayant pas accepté la baisse de prix. Plavix® 300 mg Spécialités à base de ticlopidine et de prasugrel : Pas de modifications
Révision de groupe nitrates et molsidomine : 01.08.2017 - Pas de modification des conditions de remboursement pour les spécialités à base de nitroglycérine (patches) et à base d'isosorbide (Cedocard®). - Spécialités Coruno® et Corvaton®: Inscription au chapitre IV (limitation aux patients déjà traités avant l'entrée en vigueur des nouvelles conditions de remboursement) et baisse de prix (légère) des 2 spécialités Coruno®.
Mesures d'économie 2018
Indexation de l'honoraire de base des pharmaciens: 01.01.2018 L'honoraire de base des pharmaciens a été indexé au 1 ^{er} janvier 2018. Le montant est passé de 4,20 € à 4,27 € (hors TVA).

Les plafonds de l'intervention personnelle restent inchangés.
Révision de groupe infliximab : 01.01.2018 Transfert des spécialités à base d'infliximab de la catégorie B vers la catégorie Fb. Diminution de la base de remboursement ex-usine de 15% (prix ex-usine inchangé).
Mesure « ceiling prices » : 01.04.2018 A partir du 1 ^{er} avril 2018, les spécialités pharmaceutiques remboursables ne faisant pas parties des « moins chères » durant deux trimestres consécutifs sont supprimées du remboursement.
Augmentation du pourcentage de baisse appliquée dans le cadre de la mesure « biologiques » : 01.04.2018 Les spécialités biologiques qui avaient déjà été diminuées de 10 % avant le 1 ^{er} avril 2018 dans le cadre de la mesure biologiques, ont été diminués de 5,56 % supplémentaires afin de les mettre au niveau – 15%. Les clusters concernés sont: ▪ Etanercept ▪ Filgrastim ▪ Interféron beta-1b, recombinant humain ▪ Nadroparine (Fraxodi® Pi-Pharma) ▪ Hormone de croissance recombinante (somatropine) (sauf Omnitrope®) ▪ Facteur de coagulation VIII, recombinant (octocog alfa) (Helixate Nexgen®)
Révision de groupe rosuvastatine : 01.04.2018 Transfert des spécialités Crestor® du chapitre II au chapitre I avec alignement du prix sur celui des génériques. Cette mesure est appliquée simultanément à l'application du remboursement de référence (au total : baisse de prix de Crestor® entre 66% et 88% selon le conditionnement).
Révision de groupe quinolones : 01.05.2018 Transfert, sans changement de prix, des spécialités contenant une quinolone du chapitre I au chapitre IV (§ 9210000) pour le remboursement en officine ouverte au public. L'objectif étant de limiter l'utilisation de cette classe d'antibiotique.
Révision de groupe gadolinium : 01.07.2018 1. Suspension du remboursement des spécialités Magnevist®, Omniscan® et Multihance® des \$710000, \$3920000 et \$1280300 ou d'application.

2. Limitation du remboursement pour la spécialité Multihance® à l'IRM hépatique pour la visualisation des tumeurs primaires et secondaires, et adaptation des critères de remboursement du §1280200 relative à cette limitation.
3. Addition d'une recommandation que la posologie utilisée sera toujours la posologie plus basse qui permettra une imagerie IRM claire pour les produits de contraste macrocycliques dans les §71000, 7290100, §7290200, §7290300, §7290400, §3930000, §3600100, §3600200, §3600300, §6610000, §6620000 et §179000 pour les spécialités concernées Prohance®, Dotarem®, Dotagraph® et Gadovist® où d'application.

Pas de changement des prix.

Mesures d'économie 2019

Indexation de la marge économique des pharmaciens et des plafonds de l'intervention personnelle: 01.01.2019

La marge économique du pharmacien a été indexée au 1^{er} janvier 2019.
Les plafonds de l'intervention personnelle ont également été indexé. Les nouveaux montants étant les suivants:

Catégories de remboursement	Bénéficiaires préférentiels Non hospitalisés	Bénéficiaires ordinaires Non hospitalisés
Catégorie B	Ticket modérateur: maximum de € 8,00	Ticket modérateur: maximum de € 12,10
Catégorie B – grand modèle	Ticket modérateur: maximum de € 9,90	Ticket modérateur: maximum de € 15,00
Catégorie C	Ticket modérateur: maximum de € 9,90	Ticket modérateur: maximum de € 15,00

Révision de groupe corticoïdes en spray : 01.03.2019

Transfert des corticoïdes en spray du chapitre I en catégorie Cx au chapitre IV (§ 9630000) en catégorie C.

Pas de changement des prix.

Application du « volume cliff » : 01.04.2019

Les prix/base de remboursement des spécialités dont le principe actif (ou combinaison de principes actifs) est remboursable depuis plus de 15 ans, sont désormais diminués d'un pourcentage qui varie en fonction du chiffre d'affaires au lieu des 2,41% de baisse appliqués jusque là.

Les spécialités ayant déjà subies la baisse de 2,41% avant le 1^{er} avril 2019 sont régularisées à cette date de:

- 2,47 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 1,5 millions d'euros et inférieur à 10 millions d'euros en 2017, - 3,09 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 10 millions d'euros et inférieur à 20 millions d'euros en 2017, - 3,70 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 20 millions d'euros et inférieur à 30 millions d'euros en 2017, - 4,94 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 30 millions d'euros et inférieur à 40 millions d'euros en 2017, - 6,17 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 40 millions d'euros et inférieur à 50 millions d'euros en 2017, - 7,41 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 50 millions d'euros et inférieur à 60 millions d'euros en 2017, - 8,64 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 60 millions d'euros et inférieur à 70 millions d'euros en 2017, - 9,88 % si leur principe actif (ou combinaison de principes actifs) a généré un chiffre d'affaires annuel supérieur à 70 millions d'euros en 2017.
Révision de groupe diabète : 01.07.2019 Suppression des spécialités Daonil® et Repaglinide Accord®, changements des conditions de remboursement au chapitre IV et diminution de prix comme suit : • Insulines NPH (ATC : A10AC) : bases de remboursement diminuées de 2,2 % • Insulines à longue durée d'action (ATC : A10AE) sauf A10AE54 et A10AE56 : bases de remboursement diminuées de 2,2 % • Autres insulines : bases de remboursement diminuées de 2,2 % • Metformine, Sulfamidés & Glinides : bases de remboursement diminuées de 0,5 % • Glitazones & Gliptines : bases de remboursement diminuées de 2,2 % • Gliflozines : Pas de changement de la base de remboursement. • Incrétines : bases de remboursement diminuées de 10 % • Suliqua® (A10AE54) : bases de remboursement diminuées de 10 % • Xultophy® (A10AE56) : bases de remboursement diminuées de 2,2%
Révision de groupe facteurs de coagulation : 01.07.2019 Modification des conditions de remboursement et diminution de prix.
Création du chapitre VIII - Personalised Medicines : 01.07.2019
Révision de groupe HIV : 01.09.2019

- Inscription des spécialités suivantes au § 6790200 (STSS):
 - Iqymune® 10%, Octagam® 5%, Multigam® 5% et Privigen® 10%
 - Nanogam® 5% : uniquement les conditionnements Nanogam® 50mg/ml, 100ml, Nanogam® 50mg/ml, 200ml et Nanogam® 50mg/ml, 400ml.
- Inscription des spécialités suivantes au § 6790300 (MMN):
 - Privigen® 10%
 - Nanogam® 5% : uniquement les conditionnements Nanogam® 50mg/ml, 100ml, Nanogam® 50mg/ml, 200ml et Nanogam® 50mg/ml, 400ml.
- Inscription des spécialités suivantes au § 6790400 (CIDP):
 - Iqymune® 10%
 - Nanogam® 5% : uniquement les conditionnements Nanogam® 50mg/ml, 100ml, Nanogam® 50mg/ml, 200ml et Nanogam® 50mg/ml, 400ml.

Pas de changement de prix.

Révision de groupe cancer du rein : 01.09.2019

Adaptation des conditions de remboursement des spécialités concernées aux évolutions dans le paysage thérapeutique et dans les recommandations thérapeutiques (notamment le cabozantinib et l'associations ipilimumab+nivolumab comme nouveaux traitement standard de première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé (mRCC) de risque intermédiaire ou élevé). Pas de changement des prix.

Révision de groupe HIV : 01.10.2019

Diminutions de prix.

Suppression du remboursement des spécialités Truvada®, Atripla® et Descovy®.

Révision de groupe HIV : 01.12.2019

Diminutions de prix.

ANNEXE 3

IMMUNOTHÉRAPIE : APERÇU DES INDICATIONS ENREGISTRÉES ET REMBOURSABLES DES INHIBITEURS de PD(L)-1 (situation octobre 2020)

	INDICATIONS ENRERÉGISTRÉES				
TYPE DE TUMEURS	OPDIVO	KEYTRUDA	TECENTRIQ	BAVENCIO	IMFINZI
1. Mélanome	OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).			
	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète .			
2. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (NSCLC, non-small cell lung cancer)	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.	Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq.		IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine
		KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.			
		KEYTRUDA, en association au carboplatine et au			

		paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.			
		KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.			
3. Carcinome à cellules rénales (CCR) (RCC, renal-cell carcinoma)	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.	KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé		Bavencio, en association avec axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) à un stade avancé.	
	OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.				

4. Lymphome de Hodgkin classique (LHC) (cHL, classical Hodgkin lymphoma)	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.			
5. Cancer épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) (SCCHN, squamous-cell cancer of the head and neck)	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .			
		KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$ et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine			

6. Carcinome urothélial	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine)	Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : - après une chimiothérapie antérieure à base de platine, - considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$		
		KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 .			
7. Cancer du sein			Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.		

8. Carcinome à cellules de Merkel (CCM)				Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.	
---	--	--	--	--	--

ANNEXE 4

APERÇU DES FIGURES

FIGURE 1 : DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES EN OFFICINE PUBLIQUE ET EN HÔPITAL (2012 – 2019).....	6
FIGURE 2 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES EN OFFICINE PUBLIQUE PAR RAPPORT AU NOMBRE DE PATIENTS (UNIQUES) TRAITÉS	9
FIGURE 3 : DÉPENSES INAMI NETTES PÉRIODE 2012-2019*.....	15
FIGURE 4 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINES PUBLIQUES 2010 - 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	20
FIGURE 5 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINES PUBLIQUES 2015 - 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	21
FIGURE 6 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	21
FIGURE 7 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A IMMUNOSUPPRESSEURS.....	22
FIGURE 8 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	22
FIGURE 9 : DÉPENSES INAMI NETTES RELATIVES POUR LES IMMUNOSUPPRESSEURS PAR SOUS-CLASSE	24
FIGURE 10 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	27
FIGURE 11 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES TRIMESTRIELLES (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS.....	28
FIGURE 12 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD TRIMESTRIEL (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS	28
FIGURE 13 : DÉPENSES INAMI NETTES POUR LES IMMUNOSUPPRESSEURS PAR SOUS-CLASSE	30
FIGURE 14 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINES PUBLIQUES 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B01A - ANTITHROMBOTIQUES.....	34
FIGURE 15 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINES PUBLIQUES 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B01A - ANTITHROMBOTIQUES	34
FIGURE 16 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS MENSUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K (CLASSE ATC B01AA) VERSUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (CLASSE ATC B01AE + B01AF)	35
FIGURE 17 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS MENSUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B01A - ANTITHROMBOTIQUES	35
FIGURE 18 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B01A - ANTITHROMBOTIQUES	36
FIGURE 19 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B01A - ANTITHROMBOTIQUES.....	36
FIGURE 20 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINES PUBLIQUES 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	37
FIGURE 21 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINES PUBLIQUES 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE.....	39
FIGURE 22 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS MENSUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	40
FIGURE 23 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINES PUBLIQUES 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	41

FIGURE 24 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINES PUBLIQUES 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	42
FIGURE 25 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	43
FIGURE 26 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES TRIMESTRIELLES (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	44
FIGURE 27 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD TRIMESTRIEL (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE.....	45
FIGURE 28 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L01X - AUTRES CYTOSTATIQUES	46
FIGURE 29 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L01X - AUTRES CYTOSTATIQUES : INHIBITEURS DE PD(L)-1 PAR RAPPORT À D’AUTRES MOLÉCULES.....	47
FIGURE 30 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES TRIMESTRIELLES (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L01X - AUTRES CYTOSTATIQUES - TOP 10	48
FIGURE 31 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD TRIMESTRIEL (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L01X - AUTRES CYTOSTATIQUES	49
FIGURE 32 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE CONDITIONNEMENTS (MILIEU HOSPITALIER (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC S01L - MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES OCULAIRES VASCULAIRES	51
FIGURE 33 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES TRIMESTRIELLES (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC S01L - MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES VASCULAIRES OCULAIRES.....	52
FIGURE 34 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CONDITIONNEMENTS TRIMESTRIEL (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC S01L - MÉDICAMENTS POUR LES TROUBLES VASCULAIRES OCULAIRES.....	53
FIGURE 35 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2010 - 2019) POUR LA CLASSE ATC A10 – MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES	54
FIGURE 36 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10 - MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES.....	54
FIGURE 37 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10A - INSULINES ET ANALOGUES	56
FIGURE 38 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10A - INSULINES ET ANALOGUES.....	57
FIGURE 39 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10A - INSULINES ET ANALOGUES.....	57
FIGURE 40 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10A - INSULINES ET ANALOGUES	58
FIGURE 41 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10A - INSULINES ET ANALOGUES.....	59
FIGURE 42 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10B - MÉDICAMENTS DIMINUANT LE GLUCOSE SANGUIN, À L’EXCEPTION DES INSULINES	60
FIGURE 43 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10B - MÉDICAMENTS DIMINUANT LE GLUCOSE SANGUIN, À L’EXCEPTION DES INSULINES.....	61
FIGURE 44 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10B - MÉDICAMENTS DIMINUANT LE GLUCOSE SANGUIN, À L’EXCEPTION DES INSULINES	62
FIGURE 45 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10B - MÉDICAMENTS DIMINUANT LE GLUCOSE SANGUIN, À L’EXCEPTION DES INSULINES.....	62

FIGURE 46 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A10B - MÉDICAMENTS DIMINUANT LE GLUCOSE SANGUIN, À L'EXCEPTION DES INSULINES	63
FIGURE 47 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES (OFFICINE PUBLIQUE ET HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03 - MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES	64
FIGURE 48 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03A - SYMPATHICOMIMÉTIQUES INHALÉS	67
FIGURE 49 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03A - SYMPATHOMIMÉTIQUES INHALÉS	68
FIGURE 50 : ÉVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL DE PATIENTS (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03A - SYMPATHOMIMÉTIQUES INHALÉS	69
FIGURE 51 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03B - AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES, PAR INHALATION	70
FIGURE 52 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03B - AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES, PAR INHALATION	71
FIGURE 53 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03B - AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES, PAR INHALATION	72
FIGURE 54 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE ET HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03D - AUTRES MÉDICAMENTS SYSTÉMIQUES POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES.....	73
FIGURE 55 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES TRIMESTRIELLES (OFFICINE PUBLIQUE ET HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2010 - 2019) POUR LES AUTRES MÉDICAMENTS SYSTÉMIQUES DE LA CLASSE ATC R03D POUR LES POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES.....	74
FIGURE 56 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC R03D - AUTRES MÉDICAMENTS SYSTÉMIQUES POUR LES POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES.....	75
FIGURE 57 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (HÔPITAL(TOUS LES PATIENTS) 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTÉS.....	76
FIGURE 58 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES TRIMESTRIELLES (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTÉS.....	77
FIGURE 59 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD TRIMESTRIEL (HÔPITAL (TOUS LES PATIENTS) 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTÉS.....	78
FIGURE 60 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09 - MÉDICAMENTS ACTIFS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE.....	80
FIGURE 61 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09 - MÉDICAMENTS ACTIFS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE	81
FIGURE 62 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09B - INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS FIXES.....	82
FIGURE 63 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09B - INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS FIXES	83
FIGURE 64 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09B - INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS FIXES	83
FIGURE 65 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09B - INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS FIXES	84
FIGURE 66 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09B - INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS FIXES.....	84

FIGURE 67 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS FIXES.....	86
FIGURE 68 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE, ASSOCIATIONS FIXES	86
FIGURE 69 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS FIXES	87
FIGURE 70 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS FIXES	87
FIGURE 71 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, ASSOCIATIONS FIXES	88
FIGURE 72 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A02B - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-CÉSOPHAGIEN	90
FIGURE 73 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A02B - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-CÉSOPHAGIEN	90
FIGURE 74 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A02B - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-CÉSOPHAGIEN	91
FIGURE 75 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A02B - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-CÉSOPHAGIEN	91
FIGURE 76 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC A02B - MÉDICAMENTS POUR L'ULCÈRE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO- CÉSOPHAGIEN.....	92
FIGURE 77 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N06A - ANTIDÉPRESSEURS.....	93
FIGURE 78 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N06A - ANTIDÉPRESSEURS	94
FIGURE 79 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N06A - ANTIDÉPRESSEURS	94
FIGURE 80 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N06A - ANTIDÉPRESSEURS	95
FIGURE 81 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N06A - ANTIDÉPRESSEURS	96
FIGURE 82 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N05A - ANTIPSYCHOTIQUES.....	97
FIGURE 83 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N05A - ANTIPSYCHOTIQUES.....	98
FIGURE 84 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N05A - ANTIPSYCHOTIQUES.....	98
FIGURE 85 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N05A - ANTIPSYCHOTIQUES.....	99
FIGURE 86 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N05A - ANTIPSYCHOTIQUES	100
FIGURE 87 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N03A - ANTIÉPILEPTIQUES.....	101
FIGURE 88 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N03A - ANTIÉPILEPTIQUES.....	102

FIGURE 89 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N03A - ANTIÉPILEPTIQUES	102
FIGURE 90 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N03A - ANTIÉPILEPTIQUES	103
FIGURE 91 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC N03A - ANTIÉPILEPTIQUES	104
FIGURE 92 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES.....	105
FIGURE 93 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES.....	105
FIGURE 94 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES.....	106
FIGURE 95 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES.....	106
FIGURE 96 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES	107
FIGURE 97 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE	108
FIGURE 98 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE	108
FIGURE 99 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE	109
FIGURE 100 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE	111
FIGURE 101 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC M05B - MÉDICAMENTS AFFECTANT LA STRUCTURE ET LA MINÉRALISATION OSSEUSE	111
FIGURE 102 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2010 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L03A - IMMUNOSTIMULANTS.....	114
FIGURE 103 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES MENSUELLES (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L03A - IMMUNOSTIMULANTS.....	114
FIGURE 104 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DDD MENSUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2015 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L03A - IMMUNOSTIMULANTS.....	115
FIGURE 105 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ANNUEL (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L03A - IMMUNOSTIMULANTS.....	115
FIGURE 106 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES, DU NOMBRE DE PATIENTS ET DU NOMBRE DE DDD (OFFICINE PUBLIQUE 2016 – 2019) POUR LA CLASSE ATC L03A - IMMUNOSTIMULANTS	116
FIGURE 107 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES ANTI-CTLA-4 : IPILIMUMAB	119
FIGURE 108 : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE DDD POUR LES ANTI-CTLA-4 : IPILIMUMAB	119
FIGURE 109 : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION EN DDD POUR LES MÉDICAMENTS ANTI-PD-(L)1 : PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB, DURVALUMAB, ATEZOLIZUMAB ET AVELUMAB	131
FIGURE 110 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES NETTES POUR LES MÉDICAMENTS ANTI-PD-(L)1 : PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB, DURVALUMAB, ATEZOLIZUMAB ET AVELUMAB	132
FIGURE 111 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES NETTES POUR PEMBROLIZUMAB VERSUS LIGNE DU TEMPS DU REMBOURSEMENT D'INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES	133

FIGURE 112 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES NETTES POUR NIVOLUMAB VERSUS LIGNE DU TEMPS DU REMBOURSEMENT D'INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES	133
FIGURE 113 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES NETTES POUR ATÉZOLIZUMAB VERSUS LIGNE DU TEMPS DU REMBOURSEMENT D'INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES	134
FIGURE 114 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES NETTES POUR AVÉLUMAB ET DURVALUMAB VERSUS LIGNE DU TEMPS DU REMBOURSEMENT D'INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES	134
FIGURE 115 : ÉVOLUTION DU DÉLAI ENTRE L'INTRODUCTION DU DOSSIER DE REMBOURSEMENT ET L'ENTRÉE EN VIGUEUR DU REMBOURSEMENT	140
FIGURE 116 : ÉTAT DES LIEUX DES CONVENTIONS ÉCHUES	141
FIGURE 117 : APERÇU DES DEMANDES DE CONVENTION ARTICLE 81/111 PAR CLASSE ATC	142
FIGURE 118 : APERÇU DU NOMBRE DE CONVENTIONS ARTICLE 81/111 CONCLUES PAR CLASSE ATC	143
FIGURE 119 : APERÇU DES DEMANDES DE CONVENTION ARTICLE 81/111 EN FONCTION DE L'AVIS DE LA CRM	144
FIGURE 120 : APERÇU DES DEMANDES DE CONVENTIONS ARTICLE 81/111 EN FONCTION DU TYPE DE DEMANDE DE REMBOURSEMENT INTRODUITE PAR LA FIRME PHARMACEUTIQUE	145
FIGURE 121 : APERÇU DES RAISONS POUR LESQUELLES AUCUNE CONVENTION N'A ÉTÉ CONCLUE.....	146
FIGURE 122 : APERÇU DES DEMANDES DE CONVENTION ARTICLE 81/111 EN FONCTION DU MÉCANISME DE COMPENSATION BUDGÉTAIRE	147
FIGURE 123 : STATUT DE REMBOURSEMENT DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES AYANT OU AYANT EU LE STATUT D'ORPHELIN	150
FIGURE 124 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES ANNUELLES NETTES INAMI (OFFICINES OUVERTES AU PUBLIC ET HÔPITAUX) ET DU NOMBRE DE MÉDICAMENTS ORPHELINS REMBOURSABLES POUR LES ANNÉES 2011 À 2018	151
FIGURE 125 : PROPORTION DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS LES DÉPENSES NETTES ANNUELLES INAMI PAR LIEU DE DÉLIVRANCE (OFFICINES OUVERTES AU PUBLIC ET HÔPITAUX) POUR LES ANNÉES 2011 À 2018	151
FIGURE 126 : VENTILATION DES MÉDICAMENTS ORPHELINS PAR DOMAINE MÉDICAL ET COMPARTIF DE LEURS DÉPENSES	152
FIGURE 127 : PART DES DÉPENSES DES MÉDICAMENTS ORPHELINS REMBOURSABLES AYANT OU AYANT EU UN COLLÈGE	153
FIGURE 128 : NOMBRE DE DEMANDES PAR AN (DOSSIERS UNIQUES – EN CE COMPRIS, LES PROCÉDURES TERMINÉES, DEMANDES ANNULÉES ET PROCÉDURES EN COURS).....	158

APERÇU DES TABLEAUX

TABEAU 1 : DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES MÉDICAMENTS 2012 – 2019	6
TABEAU 2 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES COMPTE TENU DES RECETTES AU TITRE DES CONVENTIONS « ARTICLE 81/111 » ET DES COTISATIONS (EN 000 EURO).....	7
TABEAU 3 : DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES MÉDICAMENTS 2012 – 2019	8
TABEAU 4 : TOP 80 % DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES MÉDICAMENTS EN OFFICINE PUBLIQUE.....	8
TABEAU 5 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS (UNIQUES) TRAITÉS EN OFFICINE PUBLIQUE (EN 000) PAR CLASSE ATC3	10
TABEAU 6 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI MOYENNES PAR PATIENT EN OFFICINE PUBLIQUE PAR CLASSE ATC3.....	10
TABEAU 7 : DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES MÉDICAMENTS 2012 – 2019 (DOCPH)	12
TABEAU 8 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LES MÉDICAMENTS – TOP 80 % (HÔPITAUX).....	12
TABEAU 9 : PART DES DÉPENSES CONSACRÉES AUX PATIENTS AMBULATOIRES PAR RAPPORT AUX DÉPENSES TOTALES CONSACRÉES AUX SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER POUR LA PÉRIODE 2012-2019 (EN %).....	15
TABEAU 10 : MONTANTS FIXÉS POUR LE BUDGET NATIONAL LIÉ AU FORFAIT PAR ADMISSION POUR LA PÉRIODE ALLANT DE JUILLET 2012 À JUIN 2020.....	16
TABEAU 11 : ÉVOLUTION DU MONTANT MOYEN PAR ADMISSION (2014 – 2019)	16
TABEAU 12 : DÉPENSES INAMI NETTES ENTRE 2012 ET 2019* (EN MILLIONS EUR) - RÉPARTITION DES DÉPENSES EN MILIEU HOSPITALIER	17
TABEAU 13 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LA CLASSE ATC L04A - IMMUNOSUPPRESSEURS (2017 – 2019)	19
TABEAU 14 : ÉVOLUTION DES CHIFFRES ANNUELS DE DDD POUR LA CLASSE ATC L04A DES IMMUNOSUPPRESSEURS (2017 – 2019)	19
TABEAU 15 : ÉVOLUTION DES DÉPENSES INAMI NETTES ANNUELLES POUR LA CLASSE ATC J05A - ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE (2017 – 2019).....	37
TABEAU 16 : DÉPENSES ANNUELLES NETTES POUR L'INAMI (OFFICINE PUBLIQUE) POUR LES MÉDICAMENTS POUR LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES OBSTRUCTIVES (CLASSE ATC R03) , PAR CLASSE PHARMACOLOGIQUE: COMPARAISONS 2010 – 2019.....	65
TABEAU 17 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DEMANDES DE CONCLUSION D'UNE CONVENTION ARTICLE 81/111.....	139
TABEAU 18 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DEMANDES DE CONCLUSION D'UNE CONVENTION ARTICLE 81/111 – DÉTAIL EN FONCTION DU RÉSULTAT	139
TABEAU 19 : APERÇU PAR AN DES CHIFFRES D'AFFAIRES, COMPENSATIONS ET DÉPENSES NETTES (NIVEAU DU PRIX EX-USINE, EXPRIMÉ EN 000 EUR).....	149
TABEAU 20 : NOMBRE DE DEMANDES UNIQUES POUR INSCRIPTION DANS LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES VERSUS PROPOSITION DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS (2015-2019)	160
TABEAU 21 : DÉCISIONS DU MINISTRE EN FONCTION DE LA PROPOSITION DE LA CRM (2015-2019)	160
TABEAU 22 : NOMBRE DE DEMANDES UNIQUES POUR INSCRIPTION DANS LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES VERSUS PROPOSITION DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS (2015)	163
TABEAU 23 : NOMBRE DE DEMANDES UNIQUES POUR INSCRIPTION DANS LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES VERSUS PROPOSITION DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS (2016)	163
TABEAU 24 : NOMBRE DE DEMANDES UNIQUES POUR INSCRIPTION DANS LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES VERSUS PROPOSITION DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS (2017)	163
TABEAU 25 : NOMBRE DE DEMANDES UNIQUES POUR INSCRIPTION DANS LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES VERSUS PROPOSITION DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS (2018)	164
TABEAU 26 : NOMBRE DE DEMANDES UNIQUES POUR INSCRIPTION DANS LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES VERSUS PROPOSITION DE LA COMMISSION DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS (2019)	164
TABEAU 27 : DÉCISIONS DU MINISTRE EN FONCTION DE LA PROPOSITION DE LA CRM (DOSSIERS UNIQUES 2015)	165
TABEAU 28 : DÉCISIONS DU MINISTRE EN FONCTION DE LA PROPOSITION DE LA CRM (DOSSIERS UNIQUES 2016)	167
TABEAU 29 : DÉCISIONS DU MINISTRE EN FONCTION DE LA PROPOSITION DE LA CRM (DOSSIERS UNIQUES 2017)	169

TABLEAU 30 : DÉCISIONS DU MINISTRE EN FONCTION DE LA PROPOSITION DE LA CRM (DOSSIERS UNIQUES 2018)	170
TABLEAU 31 : DÉCISIONS DU MINISTRE EN FONCTION DE LA PROPOSITION DE LA CRM (DOSSIERS UNIQUES 2019)	171