

La croissance continue des dépenses pour les médicaments

Évolution des dépenses des spécialités remboursables délivrées par les pharmacies hospitalières aux patients non hospitalisés

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

Résumé

L'analyse des dépenses brutes de l'INAMI pour les médicaments produits par des firmes pharmaceutiques (les spécialités pharmaceutiques) montre qu'elles ne cessent d'augmenter d'année en année. Sur la période 2020-2021, elles ont augmenté de 7% (INAMI, 2022).

Comme les années précédentes, cette hausse concerne principalement les médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières aux patient·es ambulatoires à l'hôpital, donc les personnes qui ne passent pas de nuit à l'hôpital. En 2022, on peut estimer à 2.991 millions d'euros la somme des remboursements à charge de l'assurance obligatoire soins de santé pour le traitement médicamenteux des patient·es ambulatoires à l'hôpital (extrapolation sur base des chiffres de la Mutualité chrétienne).

Le but du présent article est de fournir une analyse approfondie des dépenses de ce secteur de soins. Cette étude est menée à l'aide des données de facturation de la Mutualité chrétienne. Elle montre que la moitié de ces dépenses a été consacrée aux médicaments de la classe des antitumoraux (L01), appelés aussi médicaments anticancéreux. En 2022, 88% des membres de la MC ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'un médicament de cette classe en ambulatoire à l'hôpital ont 51 ans et plus.

Une autre constatation est que les dépenses sont concentrées sur un petit nombre de médicaments. Les dix molécules avec les dépenses les plus élevées représentent 43% des dépenses totales en 2022. Il est à noter que six de ces dix molécules sont nouvelles. La plus récente, le *tafamidis*, la nouvelle molécule pour traiter l'amyloïdose a coûté 86 millions d'euros à l'assurance obligatoire soins de santé.

La part de marché des biosimilaires, même si elle est encore faible en Belgique par rapport aux autres pays européens, est en progression en 2022. Ce qui a induit une réduction de coûts pour certaines molécules biologiques ayant des biosimilaires comme l'*infliximab*, le *trastuzumab*, le *rituximab*, etc. D'ailleurs, la part des dépenses en médicaments biologiques est passée de 55% en 2020 à 51% en 2022.

Néanmoins cette réduction des coûts liée à la progression de la prescription des biosimilaires ne compense pas l'augmentation des dépenses à charge de l'assurance obligatoire soins de santé à la suite de l'introduction récente de nouvelles molécules plus chères dans le remboursement, comme *tafamidis*, *ivacaftor*, *émicizumab*, *acalabrutinib*, etc.

Mots-clés : Médicaments, nouveaux médicaments, délivrance en ambulatoire à l'hôpital, médicaments antitumoraux, médicaments biologiques, génériques, biosimilaires, étude quantitative

1. Introduction

Ces dernières années, selon le rapport *MORSE* (*Monitoring of Reimbursement Significant Expenses*), les dépenses globales **brutes** à charge de l'assurance obligatoire soins de santé (AO) pour les spécialités pharmaceutiques remboursables continuent à augmenter (INAMI, 2022). Ce rapport parle de 'dépenses brutes' car elles n'incluent pas des recettes dans le cadre de conventions « article 111 et suivants » (voir encadré). En 2021, ces dépenses globales ont enregistré une augmentation de 7%, soit une augmentation de 400 millions d'euros, par rapport à 2020.

Rappelons que les dépenses totales pour les spécialités pharmaceutiques sont divisées en deux secteurs : les dépenses pour les spécialités délivrées par les pharmacies (officines) publiques, et les dépenses pour les spécialités délivrées par les pharmacies hospitalières. Au sein de ce dernier secteur, on distingue deux catégories de dépenses : les dépenses pour les médicaments délivrés aux

patient-es en ambulatoire, qui reçoivent un traitement à l'hôpital mais qui n'y passent pas de nuit, et les dépenses pour les médicaments délivrés aux patient-es hospitalisés-es, c'est-à-dire les personnes qui passent au moins une nuit à l'hôpital.

Depuis 2020, l'augmentation de dépenses globales est liée à la fois à la hausse des dépenses du secteur des officines publiques (4,3% de croissance en 2021) et à la hausse des dépenses du secteur des pharmacies hospitalières (9,5% de croissance en 2021). Notons que, jusqu'en 2019, l'évolution des dépenses des officines publiques était stable et ne contribuait pas d'une manière visible à la tendance haussière observée des dépenses à charge de l'AO pour les spécialités pharmaceutiques.

Selon le même rapport *MORSE*, la part des dépenses brutes pour les spécialités pharmaceutiques dans les hôpitaux a dépassé la barre de 50% des dépenses totales pour les deux secteurs depuis 2020. Elle est de 52% en 2021, soit 3,1 milliards d'euros, contre 2,8 milliards d'euros dans le secteur des officines publiques.



Qu'est-ce qu'un accord « article 111 et suivants » de l'arrêté royal du 1 février 2018, parfois aussi appelé contrats « article 81 » ?

Pour certains médicaments, il existe une incertitude quant au rapport entre le coût du médicament et sa valeur ajoutée offerte aux patient-es. Dans ce cas, en principe, un remboursement par l'AO est prématuré. Afin de permettre aux patient-s d'accéder à ces médicaments et de recueillir parallèlement davantage de données sur la valeur de ces médicaments, la réglementation prévoit la possibilité d'un remboursement temporaire, via un accord entre l'entreprise et le-la ministre compétent-e. Cet accord indique les incertitudes qui doivent être clarifiées pendant la période de l'accord et prévoit un mécanisme confidentiel de compensation budgétaire. Par compensation budgétaire il faut entendre des restitutions faites par les firmes pharmaceutiques à l'INAMI. Ces ristournes sont tenues secrètes. Cette possibilité existe depuis 2010, mais le règlement a été modifié à plusieurs reprises au fil des années.

Actuellement, l'entreprise pharmaceutique peut demander au ministre d'engager une procédure d'accord 1) si la Commission de remboursement des médicaments (CRM) ne parvient pas à un avis définitif sur le remboursement à la majorité des deux tiers (art. 111), 2) sur avis de la CRM (art. 112) ou encore 3) dans certains cas après un avis négatif de la CRM (art. 113). Le-la ministre peut répondre ou non à la demande de l'entreprise.

Parfois, le terme « accords article 81 » est également utilisé, car avant l'entrée en vigueur de l'actuel arrêté royal du 1er février 2018, la procédure des accords était décrite à l'article 81 et suivants l'arrêté royal du 11 décembre 2021.

En analysant la répartition des dépenses à charge de l'AO dans le secteur des hôpitaux en deux catégories (dépenses pour les délivrances aux patient-es ambulatoires et celles pour les délivrances aux patient-es hospitalisé-es) on peut constater qu'en réalité, ce sont les dépenses de la première catégorie qui influencent fortement cette augmentation (voir Figure 1). En 2021, les dépenses pour les délivrances aux patient-es ambulatoires représentent 86,7% de dépenses **brutes** à charge de l'AO consacrées aux spécialités pharmaceutiques en milieu hospitalier et affichent un taux de croissance annuel de 9,5% sur la période 2020-2021 (INAMI, 2022).

Cette croissance augmente d'année en année et devient très élevée sur une longue période. Ainsi sur la période 2014-2021, les dépenses à charge de l'AO pour les patient-es ambulatoires sont passées de 1.039 millions à 2.671 millions d'euros soit une croissance de 157% contre 1,2% pour les médicaments destinés aux patient-es hospitalisés (406 millions en 2014 à 411 millions en 2021).

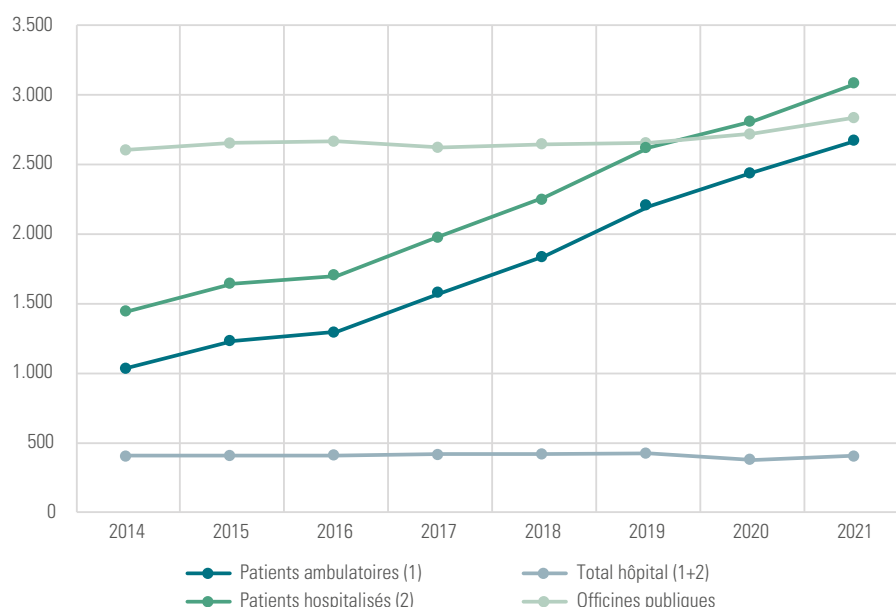
Notre analyse des données de facturation de la Mutualité chrétienne (MC) sur la période 2010-2019 avait fait le même

constat sur le secteur des médicaments délivrés aux patient-es ambulatoires à l'hôpital (Lebbe & Ntahonganyira, 2021). Cette étude avait pour objet d'identifier les (classes de) médicaments qui sont à la base de cette forte augmentation des dépenses à charge de l'AO. Elle arrivait à la conclusion que ce sont surtout les coûts des médicaments antitumoraux qui étaient à la base de cette hausse significative des dépenses à charge de l'AO.

Dans la présente étude, nous nous intéressons à ce même secteur des spécialités pharmaceutiques délivrées en ambulatoire à l'hôpital et nous tâcherons de trouver des réponses aux questions suivantes :

- Est-ce que les dépenses à charge de l'AO continuent à augmenter en 2022 ?
- Si oui, est-ce que les médicaments qui sont à la base de l'augmentation des dépenses à charge de l'AO en 2022 sont les mêmes que ceux qui étaient à la base de l'augmentation constatée en 2019 ? Si non, est-ce que d'autres éléments pourraient expliquer cette augmentation des dépenses à charge de l'AO entre 2019 et 2022 ?
- Qu'en est-il de la part des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires dans le budget de l'AO ?

Figure 1 : Évolution des dépenses brutes à charge de l'AO pour les médicaments remboursés de 2014-2021, en millions d'euros (Source : INAMI, 2022)



2. Méthode

Pour réaliser cette étude, nous nous sommes basés sur les données de facturation des membres de la MC pour les spécialités pharmaceutiques remboursées et délivrées entre 2010 et 2022 par les pharmacies hospitalières aux patients traités en **ambulatoire** à l'hôpital (c'est-à-dire sans nuitée facturée). Parmi ces spécialités, nous avons exclu les analgésiques pour lesquels les patient-es chroniques peuvent recevoir une intervention de l'AO, les traitements pour l'infertilité, les dispositifs (par exemple, *duodopal*, *septopal*, etc.) et les contraceptifs. De ce fait les résultats en chiffres absolus ne sont pas comparables aux autres données des années 2010 à 2019 des études précédentes, notamment dans notre dernière étude (Lebbe & Ntahonganyira, 2021).

Nous n'avons pris en considération que les médicaments pour lesquels au moins un remboursement de 0,01 euro a été effectué par patient-e, par délivrance et par code CNK (le numéro du code national) du médicament. Compte tenu du retard au niveau de la facturation dans les hôpitaux, les données 2022 ne sont complètes qu'à peu près à 95%.

Les membres de la MC représentent à ce jour environ 40% de la population belge. Cependant la répartition démographique des membres de la MC n'est pas identique à 100% à celle de la population belge. C'est pour cette raison qu'une extrapolation de nos chiffres à la population belge pourrait varier légèrement par rapport à la réalité et constitue donc une estimation.

Les dépenses considérées sont les dépenses **brutes** car cette analyse ne tient pas compte des restitutions faites par les firmes pharmaceutiques à l'INAMI dans le cadre des contrats selon l'article 111 et suivants de l'AR du 1 février 2018 (voir encadré). Vu la confidentialité et la complexité du système, les chiffres sur ces restitutions ne sont pas disponibles pour les chercheur-ses et le grand public. Une démarche législative a déjà été initiée pour tenter d'adapter ce système, mais elle n'a pas encore abouti à la transparence souhaitée vis-à-vis des chercheur-ses indépendant-es et du grand public (Neyt, et al., 2021). L'opacité des coûts liés à cette confidentialité rend difficile l'évaluation de la politique des médicaments en matière des dépenses publiques.

Cet article n'abordera pas en détail le volet des médicaments remboursés temporairement par accord confidentiel (les médicaments sous contrat). Les médicaments qui sont actuellement sous contrat sont colorés en bleu dans le texte.

3. Résultats

Nos résultats sont présentés en cinq parties. Tout d'abord, nous commençons par les chiffres globaux sur l'évolution des dépenses brutes à charge de l'AO pour les médicaments produits par les firmes pharmaceutiques et délivrés en ambulatoire à l'hôpital. Puis nous analysons les dix groupes thérapeutiques ayant les dépenses à charge de l'AO les plus élevées en 2022. Nous continuons avec les dix molécules ayant les dépenses à charge de l'AO les plus élevées (les molécules les plus chères à l'assurance obligatoire), ensuite nous poursuivons avec les dix molécules les plus chères par patient-e. Enfin, nous terminons par l'analyse de la part des médicaments génériques et des biosimilaires dans le secteur hospitalier en ambulatoire.

3.1. L'évolution des dépenses globales à charge de l'AO

Sur la période 2010-2022, les dépenses **brutes** à charge de l'AO pour les membres de la MC, pour les spécialités pharmaceutiques analysées, sont passées de 369,9 à 1.335,5 millions d'euros soit une augmentation de 266% alors que le nombre de patient-es traité-es (utilisateur-rices) pendant la même période n'a augmenté que de 33% (voir Tableau 1). La part personnelle du patient, elle, a augmenté de 40%. Nous constatons néanmoins que c'est le même taux de croissance qui avait été observé sur la période 2010-2019 dans une étude précédente (Lebbe & Ntahonganyira, 2021). La masse totale de ces parts personnelles représentait 2,2% du coût total en 2010, et elle est de 0,9% en 2022.

Si nous tenons compte uniquement de la période 2019-2022, nous constatons que le taux de croissance des dépenses brutes à charge de l'AO a augmenté d'environ 39% et que le taux de croissance de la part personnelle (tickets modérateurs et suppléments) a diminué de 0,8%. Cette diminution s'explique par le fait qu'une grande partie des nouveaux médicaments (coûteux) faisant partie de notre

Tableau 1 : Évolution des dépenses brutes à charge de l'AO pour des spécialités pharmaceutiques en ambulatoire à l'hôpital (Source : Données de la MC)

Année	Nombre d'utilisateurs-rices uniques	Dépenses brutes à charge de l'AO, en euros	Montant à charge du patient (tickets modérateurs + suppléments), en euros	Croissances des dépenses brutes à charge de l'AO par an	Dépenses moyennes annuelles brutes à charge de l'AO par patient-e, en euros
2010	827.831	369.869.471	8.282.304		447
2011	862.844	393.198.341	8.655.803	6,3%	456
2012	889.319	414.150.275	9.169.487	5,3%	466
2013	911.256	434.008.570	9.301.601	4,8%	476
2014	943.201	463.099.062	9.536.362	6,7%	491
2015	964.668	545.718.549	9.924.107	17,8%	566
2016	986.831	573.913.156	10.347.054	5,2%	582
2017	994.868	701.279.348	10.744.184	22,2%	705
2018	1.017.020	831.065.486	11.162.188	18,5%	817
2019	1.051.748	977.926.394	11.715.414	17,7%	930
2020	935.150	1.087.478.078	10.966.348	11,2%	1.163
2021	1.056.102	1.210.260.931	11.795.474	11,3%	1.146
2022	1.105.002	1.355.488.605	11.624.816	12,0%	1.227
Croissance (%) 2010-2022	33,48%	266,48%	40,36%		
Croissance (%) 2019-2022	5,06%	38,61%	-0,77%		

étude sont des médicaments remboursés en catégorie A¹, donc des médicaments qui sont couverts à 100% par l'AO (INAMI, 2021). En effet, l'analyse de dépenses à charge de l'AO par catégorie de remboursement montre que la part des dépenses pour les médicaments remboursés en catégorie A en 2022 est de 84%, contre 77% en 2019. En termes de taux d'évolution, ces dépenses ont augmenté de 51% sur la période 2019-2022.

Il faut noter que toutes les spécialités pharmaceutiques récemment remboursées ne sont pas toutes couvertes à 100% par l'AO. Quand une quote-part personnelle (ticket modérateur) est demandée, elle est plafonnée c'est-à-dire qu'elle est limitée à un montant maximum (INAMI, 2018). Ce plafond est souvent atteint dans le cas de délivrance de nouveaux médicaments. Cela met, également, un frein sur l'augmentation de la part personnelle des patient-es.

Nous constatons également qu'en 2020, le nombre de patient-es a diminué de 11% par rapport à 2019 (soit une diminution de 116.598 personnes). Néanmoins cette diminution ne se reflète pas dans les dépenses qui ont augmenté

de 11%. En 2019 et en 2021, nous avons presque le même nombre de patient-es mais les dépenses ont augmenté de 24% (soit 232 millions d'euros de différence).

Cette augmentation des dépenses pourrait s'expliquer en partie, d'une part, par l'arrivée sur le marché des nouveaux médicaments chers comme le *tafamidis* pour traiter l'amyloïdose à transthyrétine avec cardiomyopathie (c'est-à-dire, une anomalie des protéines dans le corps), l'*ivacaftor* pour le traitement de la mucoviscidose, l'*emicizumab* pour le traitement de 1^{ère} intention chez les patient-es atteints d'hémophilie A congénitale sévère ; d'autre part, par l'augmentation du nombre d'utilisateurs-rices de certains traitements contre le cancer (le *pembrolizumab*, par exemple) ou le traitement des maladies de la rétine liées principalement à l'âge (*aflibercept*). La diminution des patient-es en 2020 se justifie par l'impact de la pandémie de COVID-19.

L'âge de la population est un autre élément qui pourrait être à la base de l'augmentation des dépenses dans le secteur analysé. En 2022, la proportion de patient-es de plus de 50 ans (environ 43% des membres de la MC) représente

¹ Le taux de remboursement des médicaments varie selon leur utilité. Catégorie A : spécialités d'importance vitale. Par exemple, les médicaments destinés au traitement du diabète ou du cancer. Pour cette catégorie, le remboursement est à 100%, de sorte qu'il n'y a pas de ticket modérateur à charge du patient.

61% des membres de la MC ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'un médicament délivré par la pharmacie hospitalière aux patient-es ambulatoires et environ 81,5% des dépenses à charge de l'AO (voir Figure 2).

L'analyse du coût moyen annuel à charge de l'AO par patient-e et par catégorie d'âge montre que les traitements pour les personnes de 51 ans et plus sont les plus coûteux par individu (plus de 1.500 euros par patient-e en 2022) par rapport aux autres catégories d'âge.

Si nous nous penchons sur l'évolution de ce coût moyen annuel moyen à charge de l'AO par patient-e et par catégorie âge, nous constatons que c'est à partir de 2015 que l'augmentation de ce coût concerne avant tout les patient-es de plus de 50 ans (voir Figure 3). Le coût moyen annuel par patient-e de 51 ans et plus est passé de 587 euros en 2010 à 1.627 euros en 2022. L'augmentation est même plus prononcée pour les 66 ans et plus. Cela trouve sa justification dans le fait que les molécules les plus chères à charge de l'AO, comme le *pembrolizumab*, le *tafamidis*, le *daratumumab*, l'*aflebercept*, sont beaucoup plus pres-

Figure 2 : Proportion des dépenses à charge de l'AO et du nombre d'utilisateur-rices par catégorie âge en 2010, 2019 et 2022 (Source : Données de la MC)

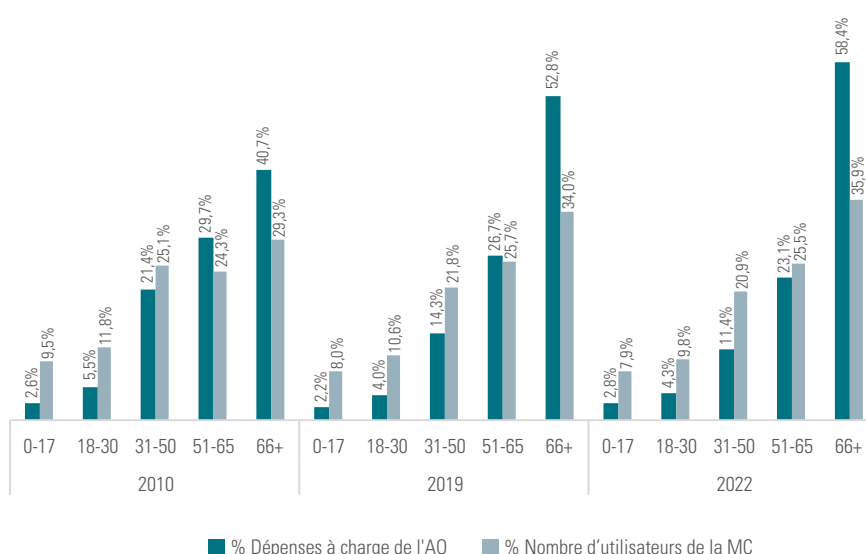
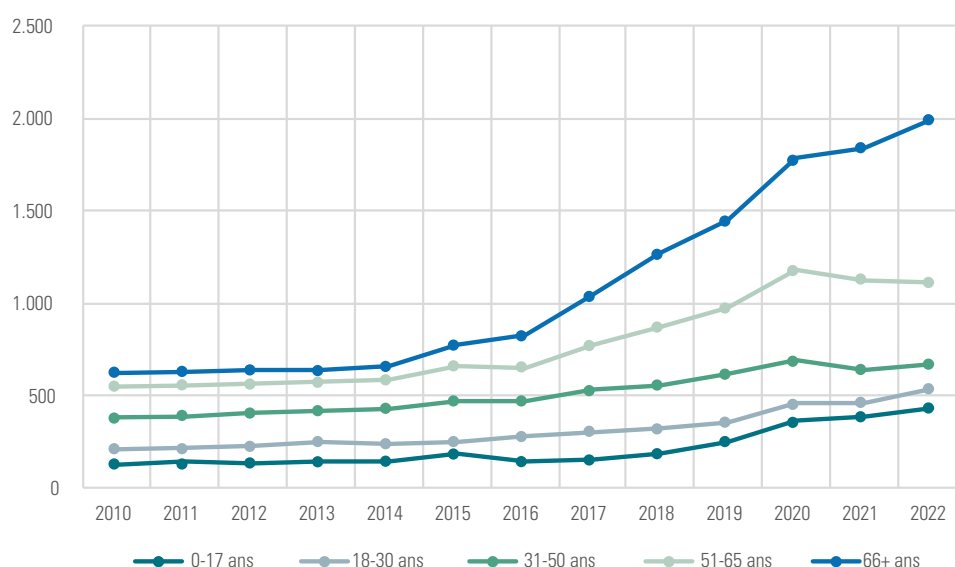


Figure 3 : Évolution des coûts moyens à charge de l'AO par patient-e de 2010 à 2022 par groupe d'âge (Source : Données de la MC)



crites aux personnes de 66 ans et plus et que le nombre de ces utilisateurs-rices augmente considérablement chaque année (voir point 3.3).

Si nous analysons l'évolution du nombre de patient-es par tranche d'âge, nous constatons que l'augmentation du nombre de patient-es est particulièrement forte dans les tranches d'âge 51 ans et plus : sur la période 2010-2022, nous observons une croissance de 64% pour la classe d'âge 66 ans et plus et de 40% pour les 51-65 ans alors qu'elle varie entre 10% (18-30 ans) et 12% (00-17 ans) pour les autres classes. Sur la période 2019-2022, le nombre de patient-es de 66 ans et plus a fait un bond conséquent vers l'avant, nous avons environ 40.050 patient-es de plus par rapport à 2019 soit une croissance de 11% malgré la période COVID-19. Elle est de 4% pour les 51-65 ans, et entre 3% (00-17 ans) et -3% (18-30 ans) pour le reste.

L'augmentation du nombre de patient-es et ces coûts très élevés observés pour les personnes âgées pourraient s'expliquer par la présence des maladies graves et souvent chroniques dont l'incidence augmente avec l'âge. En

effet, quand on commence à prendre de l'âge, le risque est grand de cumuler des maladies comme le cancer, des maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrose, des maladies de la rétine, etc., des maladies exigeant des traitements plus coûteux et à prendre sur le long terme (RTBF, 2022).

3.2. L'évolution des dépenses à charge de l'AO par classe thérapeutique

La classification ATC au deuxième niveau (ATC2²) permet de distinguer différents groupes de médicaments selon leurs propriétés thérapeutiques.

Les résultats de notre analyse par classe thérapeutique montrent que les 10 premiers groupes thérapeutiques ayant les dépenses à charge de l'AO les plus élevées représentent 90,6% des dépenses totales à charge de l'AO de tous les groupes analysés soit 1.227,6 millions d'euros en 2022 (voir Tableau 2). Par rapport au top 10 des groupes thérapeutiques en 2019 (Lebbe & Ntahonganyira, 2021),

Tableau 2 : Le top 10 des groupes thérapeutiques (niveau ATC2) selon les dépenses à charge de l'AO en 2022 (Source : Données de la MC)					
Groupe thérapeutique	% des dépenses brutes totales à charge de l'AO	Nombre d'utilisateurs-rices	Dépenses à charge de l'AO, en euros	Montant à charge du patient, en euros	% des dépenses totales du top 10 groupes thérapeutiques
Agents antinéoplastiques (L01)	50,3%	34.952	681.846.996	102.825	55,5%
Immunosuppresseurs (L04)	12,4%	12.045	167.665.333	1.631.327	13,7%
Autres médicaments du système nerveux central (N07)	6,6%	1.224	89.469.435	22.184	7,3%
Thérapie endocrinienne (L02)	5,2%	4.607	70.221.932	1.212	5,7%
Préparations ophtalmiques (S01)	3,9%	71.958	52.395.522	1.067.342	4,3%
Autres préparations pour le système respiratoire (R07)	3,6%	420	48.601.410	0	4,0%
Sérums et immunoglobulines (J06)	3,4%	6.032	46.127.403	30.072	3,8%
Tractus gastro-intestinal et métabolisme : autres préparations (A16)	2,0%	145	26.923.971	255	2,2%
Anti-anémiques (B03)	1,8%	24.163	24.134.642	581.396	2,0%
Antihémorragiques (B02)	1,5%	16.191	20.232.425	24.665	1,6%
Total	90,6%		1.227.619.069		100,0%

2 La classification ATC s'articule autour de 14 groupes principaux selon l'organe sur lequel le médicament agit principalement et selon les propriétés thérapeutiques et chimiques du médicament. Chaque groupe comporte à son tour 5 niveaux hiérarchisés : le premier niveau (ATC1) c'est le groupe lui-même ; au deuxième niveau (ATC2), nous avons le groupe thérapeutique principal ; au troisième niveau (ATC3), nous avons la classe pharmacologique ; au quatrième niveau (ATC4), nous avons la classe chimique ; au cinquième niveau (ATC5), nous avons le principe actif ou substance active (la molécule).

trois nouveaux groupes thérapeutiques entrent dans le top 10 : les médicaments du système nerveux central (N07), les « autres préparations pour le système respiratoire » (R07) et les antihémorragiques (B02). Les 3 classes qui étaient dans le top10 en 2019 et qui ne sont plus dans le top10 en 2022 sont : les **antiviraux à usage systémique** (J05), les **immunostimulants** (L03) et les médicaments du **système musculaire et squelettique, autres préparations** (M09).

3.2.1. Les poids lourds : les antitumoraux et les immunosuppresseurs

Dans le top 10 des groupes thérapeutiques selon les dépenses à charge de l'AO les plus élevées, deux groupes thérapeutiques sortent toujours du lot, les antitumoraux appelés aussi « agents antinéoplastiques » (L01) (681,8 millions d'euros) et les immunosuppresseurs (L04) (167,6 millions d'euros). Ensemble, ces deux classes de médicaments représentent environ 62,4% (849,5 millions d'euros) des dépenses à charge de l'AO pour les patients de la MC traités en ambulatoire à l'hôpital.

En 2022, la moitié des dépenses à charge de l'AO (50,3%) a été consacrée aux médicaments utilisés en oncologie, **les médicaments antitumoraux (L01)**. En 2010, leur part relative n'était que de 35%. En ce qui concerne le nombre de patient-es, il est passé de 24.442 en 2010 à 34.952 en 2022 soit une augmentation de 71% sur treize ans. Parmi ces utilisateur-rices d'antitumoraux, en 2022, 88% ont 51 ans et plus, et leurs prescriptions représentent 92% des dépenses à charge de l'AO. En 2010, leur part (84%) était proportionnelle à la part de leurs dépenses à charge de l'AO (84%). Cette différence entre 2010 et 2022 s'explique par les coûts des nouvelles molécules récemment remboursées et qui sont très chères. Par exemple, le *pembrolizumab*, commercialisé sous le nom de Keytruda® et remboursé depuis 2016, a coûté à lui seul 154 millions d'euros à charge de l'assurance obligatoire en 2022.

Parmi les médicaments antitumoraux (L01), cinq principales molécules pèsent lourd dans les dépenses à charge de l'AO afférentes à cette classe en 2022. Il s'agit du *pembrolizumab* (23%), du *daratumumab* (10%), du *nivolumab* (7%), de l'*ibrutinib* (6%) et du *palbociclib* (5%). Le *nivolumab* et le *pembrolizumab* sont des médicaments appartenant à ce qu'on appelle l'immunothérapie et sont utilisés pour le traitement des différents types de cancers. Le *palbociclib* est utilisé pour le traitement de certains types de cancer du sein, le *daratumumab* pour le traitement du myélome multiple (une forme de cancer de la moelle osseuse) et l'*ibrutinib* pour certains cancers du sang. Ces molécules

sont remboursées en Belgique depuis très peu : *ibrutinib* (en 2015), *pembrolizumab* (en 2016), *nivolumab* (en 2016), *palbociclib* (en 2017) et *daratumumab* (en 2017).

Étant donné que ces médicaments antitumoraux sont utilisés dans le traitement des cancers et que le risque des cancers augmente avec l'âge, ceci explique en grande partie l'augmentation des coûts à charge de l'AO pour les personnes âgées de plus de 50 ans, depuis 2015, que nous avons observée ci-dessus (voir Figure 3). Par exemple, 93% des dépenses à charge de l'AO pour le *pembrolizumab* ont été consacrées au traitement des personnes de plus de 50 ans.

Les immunosuppresseurs (L04) occupent la deuxième place selon le niveau des dépenses à charge de l'AO avec 12,4% de dépenses en 2022. Les immunosuppresseurs (L04) sont des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, mais également pour le traitement de maladies hématologiques. Les dépenses à charge de l'AO pour ce groupe sont passées de 62,4 millions à 167,6 millions d'euros (+169%) sur la période 2010-2022. Sur la même période, le nombre de patients traités a plus que triplé (de 4.614 en 2010 à 12.045 en 2022 (+161%)).

Dans cette classe, le *lénalidomide* (23%), l'*infliximab* (15%), le *vedolizumab* (14%) et l'*ocrelizumab* (10%) sont les molécules pour lesquelles les dépenses étaient les plus élevées en 2022. Parmi ces quatre molécules, le *vedolizumab* et l'*ocrelizumab* ont été plus récemment inclus dans le remboursement (respectivement 2015 et 2019). Depuis 2022, des génériques qui sont moins chers, sont disponibles pour le *lénalidomide* sur le marché belge. Le poids des immunosuppresseurs dans les dépenses totales est alors passé de 16% en 2019, à 12% en 2022.

3.2.2. Autres classes de médicaments dans le top 10 des classes thérapeutiques

En 2022, la troisième place parmi les classes thérapeutiques les plus chères pour l'AO est occupée pour la première fois par le groupe d'**autres médicaments du système nerveux central (ATC N07)** (voir Figure 4) qui regroupe les médicaments utilisés pour un groupe large de maladies du système nerveux comme le vertige, des troubles d'addiction, l'amyloïdose, etc. Les dépenses pour cette classe des médicaments sont passées de 0,2 million d'euros en 2010 à 89,5 millions d'euros en 2022. Cette forte augmentation est liée au remboursement d'une nouvelle molécule en 2021, le *tafamidis* (86,4 millions d'euros en 2022 pour 705

patients), utilisée pour traiter l'amyloïdose à transthyrétine avec cardiomyopathie, une maladie potentiellement fatale.

Les médicaments de **thérapie endocrinienne (L02)** constituent un autre poste de dépenses qui continue d'augmenter. Dans cette classe on trouve, par exemple, les médicaments pour les maladies de croissance, les médicaments pour certains types de cancer, etc. En 2022, ces médicaments représentaient 70,2 millions d'euros de dépenses et 4.607 membres de la MC se sont vus administrer au moins une fois un médicament remboursé de ce groupe. L'augmentation de dépenses à charge de l'AO dans cette classe repose principalement sur les coûts de trois molécules : *enzalutamide* (35%), *apalutamide* (29%) et *abiratéron* (32%). Ces trois molécules sont des médicaments indiqués pour le cancer de la prostate et deux d'entre elles sont remboursées sous contrat entre le-la ministre et les entreprises concernées (voir encadré). L'*apalutamide* est remboursé depuis 2021.

En cinquième place, nous avons la classe de **médicaments ophtalmiques (S01)**. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement de la dégénérescence maculaire, une affection oculaire qui entraîne une perte progressive de la vision. Les résultats de notre analyse montrent que les dépenses à charge de l'AO de cette classe ont plus que quadruplé

sur treize ans, passant de 12 millions en 2010 à 52,3 millions d'euros en 2022. En revanche, le nombre de patients traités n'a augmenté que de 51% au cours de cette même période de treize ans.

En 2022, 99% des 52,3 millions d'euros de dépenses pour cette classe thérapeutique ne concernent que deux molécules : le *ranibizumab* (30%) (remboursé depuis 2007) et l'*aflibercept* (69%) (remboursé depuis 2013) qui sont des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (*Vascular endothelial growth factor, VEGF*) (CBIP). En 2022, au total 71.958 membres de la MC ont utilisé au moins une fois un médicament de cette classe.

Quand nous analysons la courbe d'évolution de cette classe, nous avons l'impression que depuis 2019, les dépenses à charge de l'AO ont tendance à se stabiliser. En réalité, le nombre d'utilisateur-ices du *ranibizumab* a diminué de 17% et les dépenses de 45% entre 2019 et 2022 ; et le nombre de patient-es et les dépenses d'*aflibercept* ont augmenté respectivement de 52% et de 58% (voir Figure 5).

La diminution pour le *ranibizumab* s'explique par le fait que *Lucentis®* (le nom commercial de *ranibizumab*) qui était sous contrat confidentiel depuis 2014, en 2021, n'a pas reçu la prolongation du contrat confidentiel. En conséquence

Figure 4 : Évolution des autres classes du top 10 des groupes thérapeutiques selon les dépenses à charge de l'AO en 2022 (Source : Données de la MC)

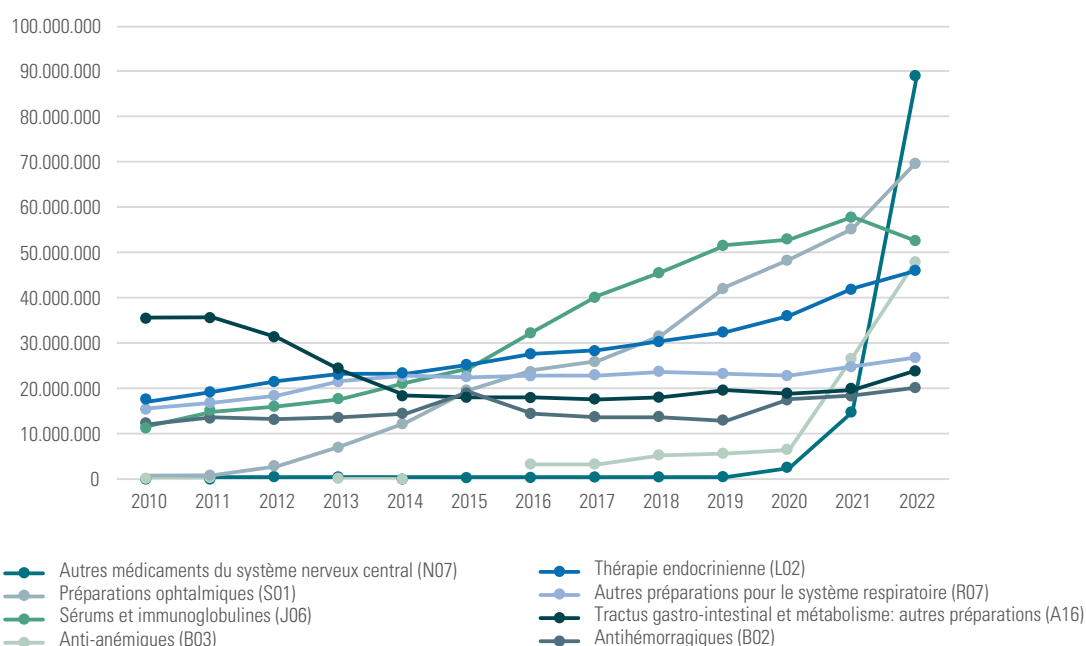
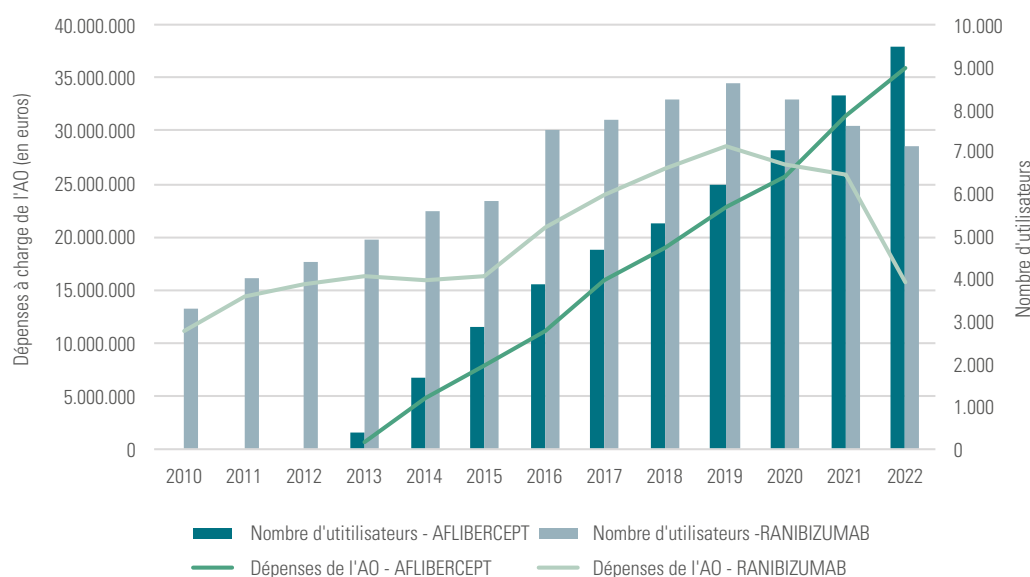


Figure 5 : L'évolution du nombre d'utilisateur-rices et des dépenses à charge de l'AO pour ranibizumab et aflibercept de 2010 à 2022 (Source : Données de la MC)



son prix a diminué. Le marketing de la firme s'est alors focalisé sur son nouveau médicament le *brolocizumab* qui est aussi un inhibiteur de VEGF tout comme le *ranibizumab* et l'*aflibercept*. Quant à la diminution d'utilisateur-rices de Lucentis®, elle serait liée au fait que les médecins se seraient tournés vers la prescription d'*aflibercept* commercialisé sous le nom d'Eylea® et qui est encore sous contrat. Le *brolocizumab* est sur le marché européen depuis janvier 2021 mais il n'est pas encore remboursé en Belgique.

Les dépenses relatives aux **sérums et immunoglobulines (J06)** sont également en hausse, passant de 17 millions d'euros en 2010 à 46 millions d'euros en 2022. Ces médicaments sont spéciaux. Il s'agit de concentrés d'anticorps extraits du plasma sanguin provenant de dons de sang et utilisés pour traiter des affections souvent rares et parfois très graves. Leur production dépend de et est limitée par ce qui peut être collecté auprès des donneurs. L'utilisation croissante de ces médicaments entraîne leur pénurie sur le marché et cette pénurie entraîne à son tour une augmentation des prix.

Une forte augmentation des dépenses (de 3,07 millions d'euros pour 15 utilisateur-rices en 2016 à 48,6 millions en 2022) a pu être constatée également pour le groupe '**Autres produits pour le système respiratoire' (R07)** notamment à la suite de l'arrivée en 2016, 2021 et 2022 de nouveaux médicaments pour le traitement de la mucoviscidose (48,6 millions soit quasi l'intégralité des dépenses totales de

cette classe) : *ivacaftor* (39%) et les produits combinés en bithérapie *ivacaftor/tezacaftor* (38%), *ivacaftor/lumacaftor* (13%) ou trithérapie, *ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor* (9%). Il s'agit de médicaments coûteux dont le coût à charge de l'AO annuel moyen est compris entre 13.000 euros et 177.000 euros par patient-e. En 2022, 420 membres de la MC ont bénéficié d'au moins un remboursement d'un médicament de cette classe.

En dixième position, nous avons la classe **des antihémorragiques (B02)**, nouvelle venue dans le top 10 des groupes thérapeutiques avec les dépenses les plus élevées. Les dépenses de cette classe sont passées de 12,9 millions d'euros en 2019 à 20,2 millions d'euros en 2022 soit une augmentation de 57%. Cette hausse de dépenses pour cette classe se justifie par l'arrivée de deux nouveaux médicaments (*émicizumab*, 42% et *avatrombopag*, 2%), remboursés récemment, qui représentent 44% des dépenses de cette classe. *Emicizumab* (8 millions d'euros en 2022) est remboursé depuis 2020 et *avatrombopag* (0.356 millions d'euros) depuis 2021. L'*émicizumab* est un anticorps monoclonal humanisé utilisé pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A. Il mime l'activité du facteur VIII (CBIP). Le facteur VIII est une protéine nécessaire à la coagulation normale du sang.

Pour résumer, depuis 2020, plus de la moitié des dépenses à charge de l'AO est consacrée aux médicaments antitumoraux (L01). Les dépenses pour ces médicaments aug-

mentent d'année en année (une croissance de 427% sur 13 ans). Cette hausse annuelle serait liée à plusieurs facteurs, entre autres :

- aux nouveaux médicaments qui sont souvent introduits sur le marché avec des coûts élevés et sont remboursés par le biais d'un contrat confidentiel entre le-la ministre et l'entreprise pharmaceutique (voir encadré) ;
- à l'élargissement des indications des médicaments : parfois, les indications approuvées des médicaments (antitumoraux) sont élargies au fur et à mesure pour inclure de nouveaux types de maladie ou de cancers ou des stades de la maladie précédemment non couverts. C'est le cas par exemple de Keytruda® qui a d'abord été remboursé pour le traitement du mélanome. Depuis, différentes indications se sont ajoutées, notamment le traitement du cancer du sein, du cancer du col de l'utérus, du cancer de la vessie, du cancer de l'œsophage, etc. Cela augmente l'utilisation de ces médicaments et, par conséquent, les dépenses associées.

Notons également l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules très chères (*tafamidis*, *ivacaftor*, *émicizumab*) qui ont été admises au remboursement récemment et qui ont propulsé les classes thérapeutiques auxquelles elles appartiennent dans le top 10 des groupes thérapeutiques dont les dépenses à charge de l'AO sont les plus élevées.

3.3. Top 10 des substances actives les plus coûteuses pour l'AO

Dans le but d'identifier les molécules qui sont à la base de l'augmentation des dépenses à charge de l'AO, nous analysons les dépenses au niveau de la classe ATC5, autrement dit au niveau du principe actif ou association des principes actifs (molécule). Nous constatons que, en 2022, 43% des dépenses brutes pour les spécialités pharmaceutiques délivrées en ambulatoire à l'hôpital (soit 576,4 millions d'euros sur un total de 1.355,4 millions d'euros) ont été consacrées à dix médicaments (voir Figure 6).

Figure 6 : Le top 10 des molécules ayant les dépenses à charge de l'AO les plus élevées en 2022 (Source : Données de la MC)

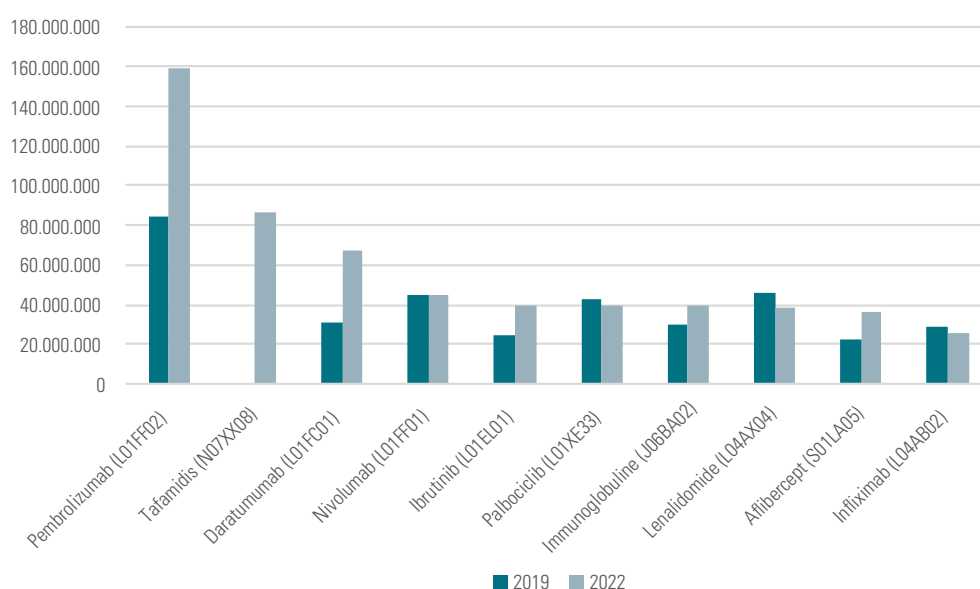
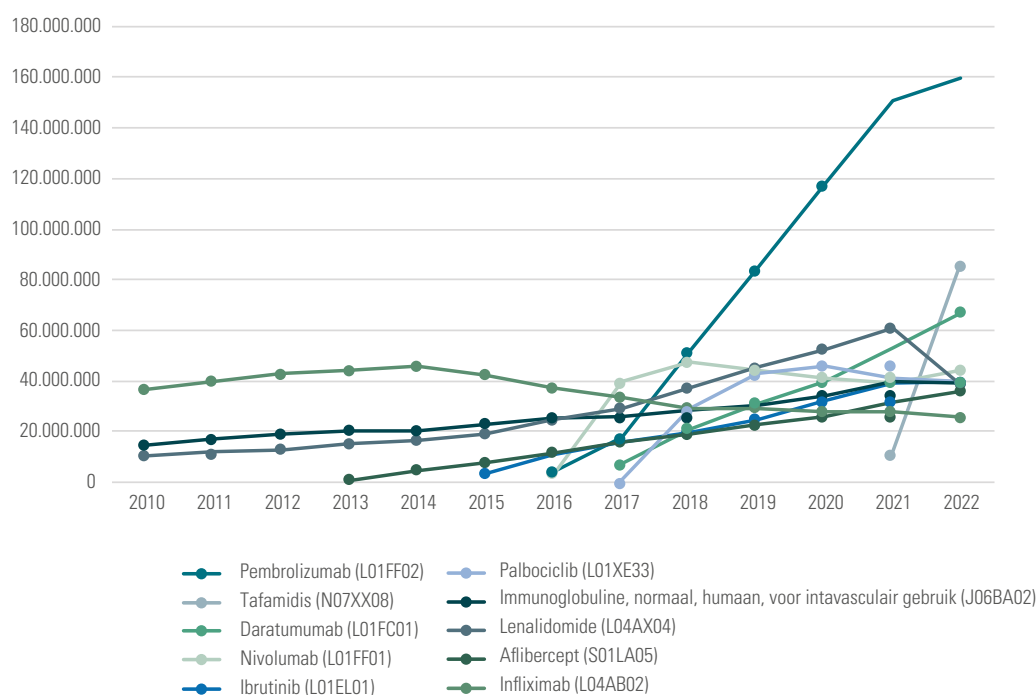


Figure 7 : Évolution des dépenses à charge de l'AO du top 10 des molécules sur la période 2010-2022 (Source : Données de la MC)



Comme nous pouvons le constater aux figures 6 et 7, cinq molécules de ce top 10 appartiennent à la classe des antitumoraux (L01) : *pembrolizumab*, *nivolumab*, *palbociclib*, *daratumumab* et *ibrutinib*. Les dépenses pour ces cinq molécules représentent ensemble 350 millions d'euros soit 61% des dépenses pour le top 10 et soit 51% des dépenses pour tous les médicaments antitumoraux (L01) dans le secteur analysé (681,8 millions d'euros).

Les dépenses pour le *légalidomide* et l'*infiximab* ne représentent plus que 39% (64,5 millions d'euros) des dépenses de la classe des immunosuppresseurs (L04) (167,6 millions d'euros). Leur part dans les dépenses des immunosuppresseurs était de 44% en 2019. Cette diminution s'explique par l'arrivée des génériques (*légalidomide*) ou l'utilisation des biosimilaires (*infiximab*) qui ont entraîné une réduction des coûts pour ces molécules (voir point 3.5).

Notons l'arrivée d'un nouveau médicament, le *tafamidis*, dans le top 10 des dépenses de l'AO les plus élevées. Ce médicament est remboursé seulement à partir de 2021. Il appartient à la classe des médicaments du système nerveux central (N07). Les dépenses à charge de l'AO (86,4 millions d'euros) pour cette molécule représentent 96,6% des dépenses à charge de l'AO de la classe N07.

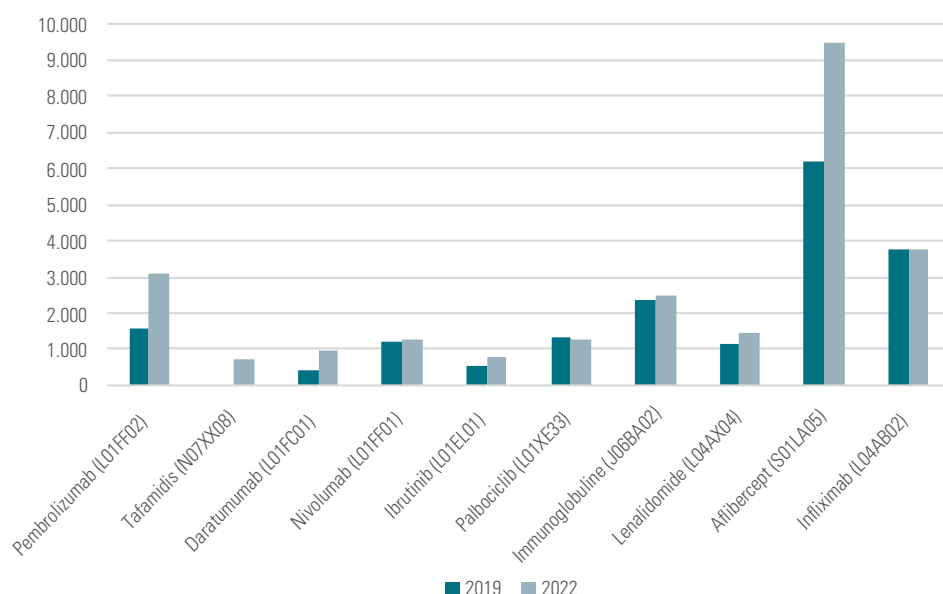
Enfin, en 2022, 35,9 millions d'euros ont été consacrés à la molécule *aflibercept*. Cela représente 68,5% des dépenses dans la classe des médicaments ophtalmiques (S01) (52,3 millions d'euros).

Pour la plupart de ces médicaments du top 10, aucune part personnelle (ticket modérateur) ne peut être facturée aux patient-es, sauf pour *infiximab* et *aflibercept*. Pour ces deux médicaments, les membres de la MC ont payé environ 1,7 millions d'euros de leur poche.

En 2022, le nombre de patients traités par au moins une de ces dix molécules a légèrement augmenté par rapport à 2019 (voir Figure 8). Au total, 24.161 membres de la MC ont été traités avec au moins un médicament de ces dix molécules les plus chères pour l'AO en 2022 contre 17.865 en 2019, soit une augmentation de 14%.

En 2022, le coût annuel moyen à charge de l'AO par patient-e pour les molécules de ce top 10 varie entre environ 122.600 euros (pour le *tafamidis*) et 3.700 euros (pour *aflibercept*). Pour la plupart de ces molécules, ce coût moyen annuel par patient-e est en augmentation. Sur la période 2019-2022, le coût moyen annuel des trois molécules *ibrutinib* (L01EL01), *immunoglobuline* (J06BA02), *aflibercept* (S01LA05) a augmenté respectivement de 11%, 24% et 4%.

Figure 8 : Nombre de patients traités par au moins une des molécules du top 10 selon les dépenses à charge de l'AO en 2022 (Source : Données de la MC)



Nous voudrions souligner aussi qu'en 2022, huit de ces dix médicaments sont remboursés temporairement par le biais d'un contrat conclu entre le-la ministre et la firme pharmaceutique. Cela veut dire que, en 2022, les dépenses liées à ces molécules ne correspondent pas au coût réel pour l'AO parce qu'une partie des dépenses est restituée en fonction de la disposition de l'accord confidentiel. Six de ces huit médicaments ont été inclus dans l'AO seulement récemment, depuis 2015 (voir Figure 7). Il s'agit de : *ibrutinib*, *nivolumab*, *pembrolizumab*, *palbociclib*, *daratumumab* et *tafamidis*.

3.4. Top 10 des substances actives avec le coût moyen par patient-e le plus élevé

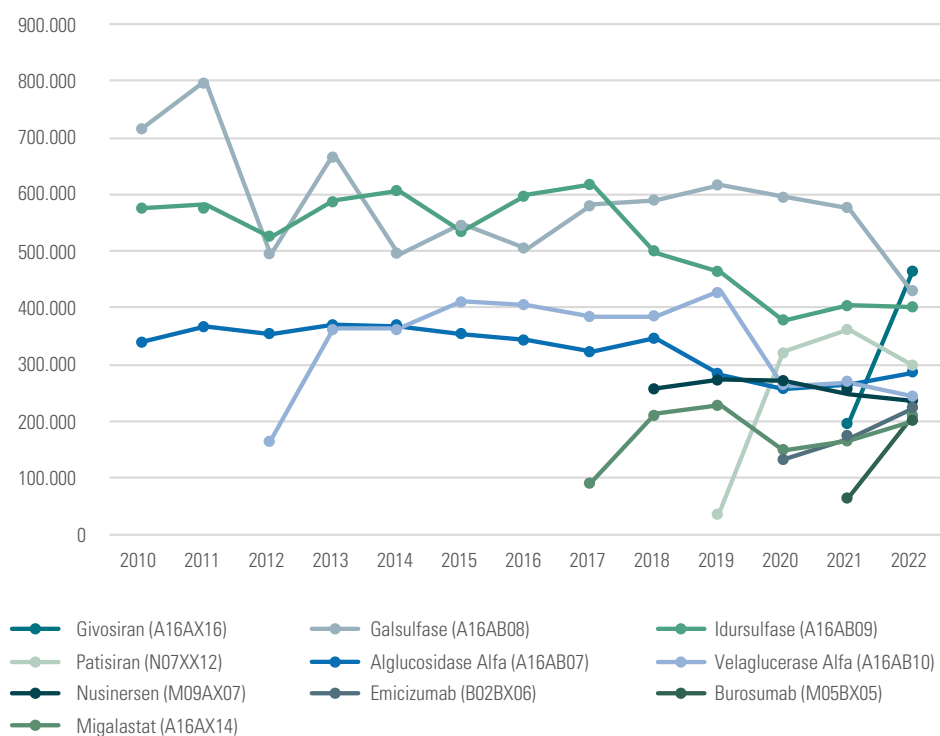
Nous venons d'examiner les dix médicaments (molécules) (niveau ATC5) qui ont les dépenses brutes les plus élevées pour l'AO et qui ont une influence sur l'augmentation des dépenses à charge de l'AO d'une manière globale. Néanmoins, le coût moyen annuel par patient-e de ces médicaments n'est pas nécessairement le plus élevé (entre 3.700 et 122.600 euros par patient-e en 2022). Or, si nous classons les médicaments en fonction du coût annuel moyen par patient-e, nous arrivons à un top 10 très différent (voir Figure 9). En effet, aucun des médicaments les plus coûteux

par patient-e et par an ne figure dans le top 10 des médicaments aux dépenses les plus élevées pour l'AO. Il s'agit ici de molécules très coûteuses qui ne sont utilisées que par un groupe de patient-es très limité : au total, 169 membres de la MC en 2022, avec un coût moyen par patient-e et par an se situant entre 200.000 et 463.000 euros. Ici nous parlons du coût du traitement par an et non pas du coût du traitement complet par patient-e. En 2022, les dépenses pour ces dix médicaments les plus chers par patient-e représentent 3% des dépenses totales pour le secteur en ambulatoire à l'hôpital. Ils représentaient 5% en 2019.

Par rapport au top10 de 2019, quatre nouvelles molécules entrent dans ce top 10 des médicaments les plus chers par patient-e. Il s'agit de *givosiran*, *patisiran*, *emicizumab* et *burosumab*, quatre nouvelles molécules récemment remboursées par l'AO (entre 2019 et 2021).

Neuf de ces dix molécules sont des médicaments utilisés dans le traitement de certaines maladies métaboliques congénitales et maladies rares, et la 10ème molécule, l'*emicizumab*, est un médicament indiqué pour prévenir ou réduire les saignements chez les patient-es atteints d'hémophilie A (un trouble hémorragique héréditaire dû à l'absence de facteur VIII, une protéine nécessaire pour la coagulation normale du sang) (CBIP).

Figure 9 : Évolution des dépenses à charge de l'AO pour le top 10 des molécules selon le coût moyen par patient, entre 2010 et 2022 (Source : Données de la MC)



Pour aucun de ces médicaments, une part personnelle n'est mise à charge du patient. Ce sont tous des médicaments orphelins (voir l'encadré) destinés au traitement de maladies rares à l'exception de *emicizumab* et *burosumab*. Cinq molécules de ce top 10 (*givosiran*, *nusinersen*, *patisiran*, *burosumab*, *emicizumab*) sont remboursées temporairement via un contrat entre le ministre et la firme

pharmaceutique. Contrairement au top 10 selon les dépenses les plus élevées à charge de l'AO, l'évolution des dépenses brutes à charge de l'AO de ces molécules est plus stable sur la période analysée, à l'exception des nouvelles molécules : *givosiran*, *emicizumab* et *burosumab*. Ces trois molécules ne sont remboursées que depuis peu et le marché doit encore se stabiliser (voir Figure 9).



Médicaments orphelins et Collège de médecins pour un médicament orphelin

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

3.5. Médicaments génériques et biosimilaires

Un médicament générique est équivalent à un médicament « classique » original dit de référence appelé aussi médicament chimique. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) et la même forme pharmaceutique (comprimé, gélules, etc.) que son médicament chimique de référence néanmoins la composition des excipients peut être différente (AFMPS, 2020). Un médicament chimique est composé des substances actives (molécules) d'origine chimique produites à partir d'une synthèse chimique.

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique dont il a été prouvé qu'il est cliniquement équivalent à un médicament biologique de référence c'est-à-dire un médicament composé d'une substance active produite à partir d'une source d'origine biologique (des organismes vivants, tels que des cellules ou des tissus vivants, etc.) (AFMPS, 2023). Les médicaments biologiques ont généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique et de ce fait la structure du principe actif peut présenter une certaine variabilité (CBIP). Donc, un médicament biosimilaire présente une forte similarité, dans tous ses principaux aspects, avec un médicament biologique déjà approuvé mais les deux médicaments ne sont pas identiques (Agence européenne des médicaments, 2019). D'où l'utilisation du terme 'biosimilaire'.

Les médicaments biologiques sont souvent utilisés pour traiter certaines maladies graves et chroniques comme le diabète, les cancers et les maladies auto-immunes (AFMPS; INAMI, 2018). Par conséquent les dépenses pour ces maladies ont augmenté ces dernières années à la

suite de la venue sur le marché de ces médicaments biologiques qui sont très chers.

Lorsque de nouveaux médicaments arrivent sur le marché, ils sont protégés par des brevets et des règles d'exclusivité. Suite à ces brevets et règles d'exclusivité, les médicaments ont un monopole sur le marché et sont donc protégés de la concurrence pendant un certain nombre d'années (généralement plus de dix ans). Ce monopole prend fin lorsque des médicaments concurrents aux médicaments originaux peuvent entrer sur le marché. En Belgique, l'arrivée sur le marché de médicaments génériques (pour les médicaments chimiques) ou biosimilaires (pour les médicaments biologiques) entraîne une baisse du prix du médicament original et donc une diminution du coût des molécules concernées (Van haecht, Lebbe, & Ntahonganyira, 2021). En outre, une règle de facturation spécifique a été imposée aux hôpitaux, grâce à laquelle le coût répercuté sur l'AO est encore moindre (voir l'encadré).

Prenons l'exemple du *lénalidomide* (un médicament chimique), le nombre de patients traités à l'aide de ce médicament n'a cessé d'augmenter depuis 2010. Il est passé de 336 en 2010 à 1.460 en 2022 suite à des extensions d'indication successives pour cette molécule. L'évolution du coût moyen annuel à charge de l'AO par patient-e a suivi la même tendance jusqu'en 2021. Sur la période 2010-2021, il est passé de 31.000 à 44.280 euros (voir Figure 10). En 2022, la tendance s'inverse, ce coût moyen annuel tombe à 26.580 euros. En 2022, les génériques du *lénalidomide* sont arrivés sur le marché belge, et cela a eu comme conséquence, la diminution des coûts de cette molécule. Ainsi ses dépenses sont passées de 60,9 millions d'euros en 2021 à 38,8 millions d'euros en 2022, alors que plus de patient-es sont traités.



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

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

Il en est de même pour l'anticorps *infiximab* (médicament biologique). Si nous analysons l'évolution des dépenses pour l'*infiximab* sur les treize dernières années, nous pouvons voir que de 2010 à 2015, l'augmentation des dépenses pour ce médicament était constante (voir Figure 11). Or, depuis 2015, année durant laquelle au moins un biosimilaire de l'*infiximab* est arrivé sur le marché belge, les dépenses pour l'*infiximab* (42,3 millions d'euros en 2015) ont commencé à diminuer pour atteindre 25,7 millions en 2022, alors que le nombre de patients a augmenté de 6,5% sur la période 2015-2022. Le coût moyen annuel par patient a diminué de la moitié, il est passé de 11.900 à 6.800 euros sur la même période.

La diminution des coûts observés pour ces deux médicaments s'explique donc par le fait que le monopole des fabricants initiaux est expiré, que les concurrents ont été autorisés à produire des médicaments équivalents (les biosimilaires) ou des copies (génériques) et que la venue sur le marché belge de ces concurrents induit légalement une baisse des coûts pour ces molécules.

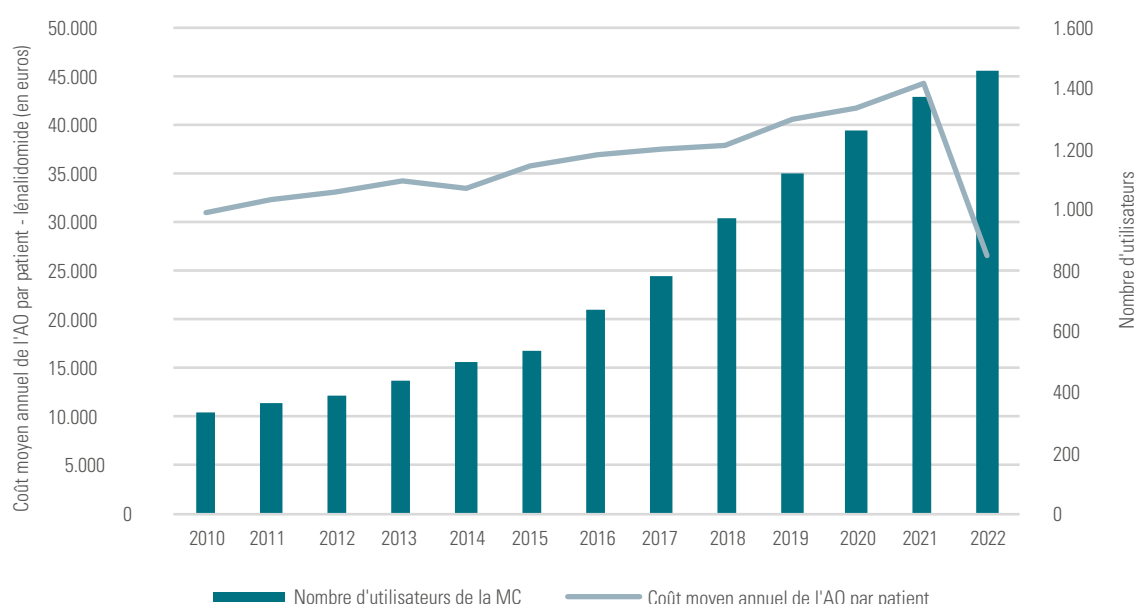
Pour maîtriser les dépenses à charge de l'AO et libérer du budget pour de nouveaux médicaments, nous constatons

qu'il est donc important que les génériques et biosimilaires arrivent sur le marché belge. Si l'usage d'une telle molécule est nécessaire, il est important que ces génériques et biosimilaires soient prescrits en premier choix et que le public soit conscientisé sur leur aspect thérapeutique et les économies financières qu'ils peuvent engendrer.

Afin d'évaluer l'évolution de l'usage effectif des médicaments génériques et biosimilaires en Belgique, nous avons analysé la part de marché qui leur est réservé depuis 2015. Au cours de cette analyse, les dépenses totales brutes à charge de l'AO pour les spécialités pharmaceutiques délivrées par les pharmacies hospitalières aux patient-es ambulatoires ont été divisées en dépenses pour les médicaments chimiques (49% en 2022) et en dépenses pour les médicaments biologiques (51% en 2022). Pour chaque segment, la part des médicaments génériques ou biosimilaires a ensuite été calculée.

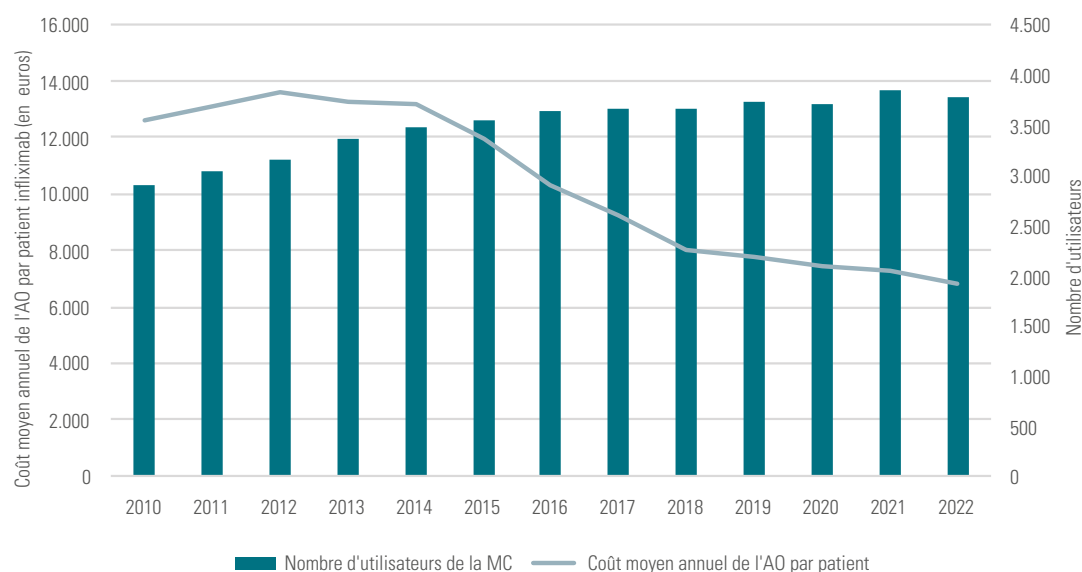
En ce qui concerne les médicaments chimiques délivrés par les pharmacies hospitalières aux patient-es ambulatoires, la part en volume des génériques (exprimée en DDD³) a bien augmenté passant de 16% en 2019 à 21% en 2022 (voir Figure 12), mais elle reste nettement plus faible

Figure 10 : Évolution du nombre d'utilisateur-rices et du coût moyen annuel à charge de l'AO par utilisateur-ric(e) de légalidomide (L04AX04) de 2010 à 2022 (Source : Données de la MC)



3 La DDD (*Defined Daily Dose* ou « dose moyenne journalière » en français) est une estimation de la quantité de principe actif que reçoit un adulte d'un poids corporel d'environ 70 kg par jour (comme dose d'entretien en cas de traitement chronique) lorsque le médicament est prescrit pour son indication principale.

Figure 11 : Évolution du nombre d'utilisateur-rices et du coût moyen annuel à charge de l'AO par utilisateur-ric(e) de l'infliximab de 2010 à 2022 (Source : Données de la MC)

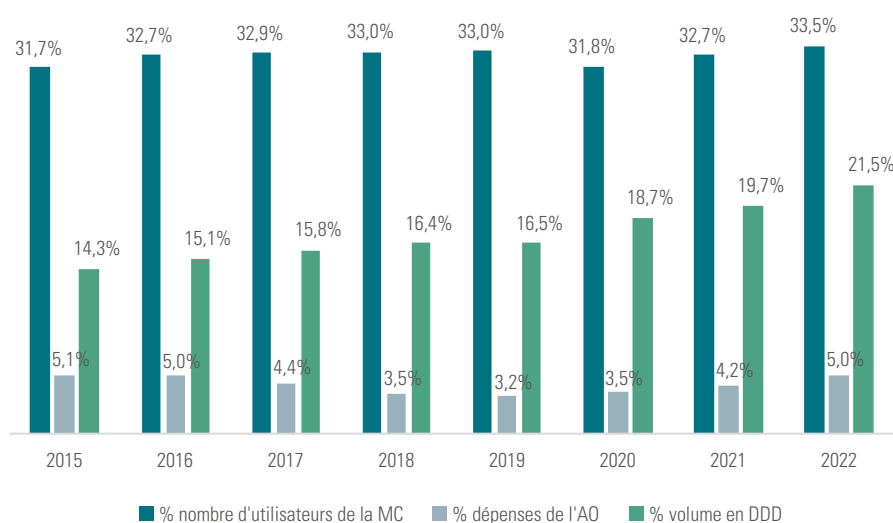


que dans le secteur des médicaments délivrés en pharmacies publiques (44% en 2019). Cela s'explique en partie par le fait que dans le secteur sur lequel porte cette étude, l'utilisation de nouveaux médicaments (et donc encore brevétés) est plus importante. De nombreux nouveaux médicaments très coûteux sont délivrés exclusivement dans les pharmacies hospitalières. Néanmoins, il y a probablement encore de la place pour une croissance de l'utilisation des

génériques. Une attention particulière devrait également être portée à la disponibilité des génériques de ces molécules coûteuses délivrées exclusivement à l'hôpital.

La part en volume (DDD) des biosimilaires dans le segment biologique du secteur a fortement augmenté. Elle était de 9% en 2019 contre 16% en 2022. Elle est plus élevée que dans le secteur des pharmacies publiques (0,7% en 2019),

Figure 12 : La part des génériques au sein des médicaments chimiques dans le traitement ambulatoire à l'hôpital par année, 2015-2022 (Source: Données de la MC)



c'est une belle avancée mais le chemin est encore long (voir Figure 13).

Parmi les molécules responsables de l'augmentation de la proportion des biosimilaires en volume (estimé en DDD), délivrés aux patient-es ambulatoires à l'hôpital, notons les molécules comme *pegfilgrastim*, *bevacizumab* et *etanercept* dont les biosimilaires sont arrivés sur le marché depuis 2019. A ces nouveaux biosimilaires s'ajoute l'augmentation en volume de la prescription des biosimilaires existant notamment pour les molécules *infiximab*, *filgrastim*, *epoetine*, *rituximab* et *trastuzumab* (voir Tableau 3).

La venue de ces biosimilaires a induit une réduction conséquente des coûts des dépenses à charge de l'AO des molécules concernées. Sur la période 2015 à 2022, le coût moyen annuel à charge de l'AO par DDD des molécules comme *etanercept*, *rituximab*, *adalimumab*, *pegfilgrastim*, *albumine*, *bevacizumab* et *trastuzumab*, a diminué de plus de la moitié ; entre 20% (*enoxaparine*) et 45% (*infiximab*) pour les autres molécules (voir Tableau 4).

Soulignons en passant que la plupart des molécules pour lesquelles des biosimilaires sont disponibles ne sont utilisées qu'à l'hôpital et sont délivrées par les pharmaciennes hospitaliers. Notre étude montre que les mesures prises par le gouvernement afin de promouvoir l'utilisation des biosimilaires et en particulier dans les hôpitaux

Figure 13 : La part des biosimilaires au sein des médicaments biologiques dans le traitement ambulatoire à l'hôpital par année, 2016-2022

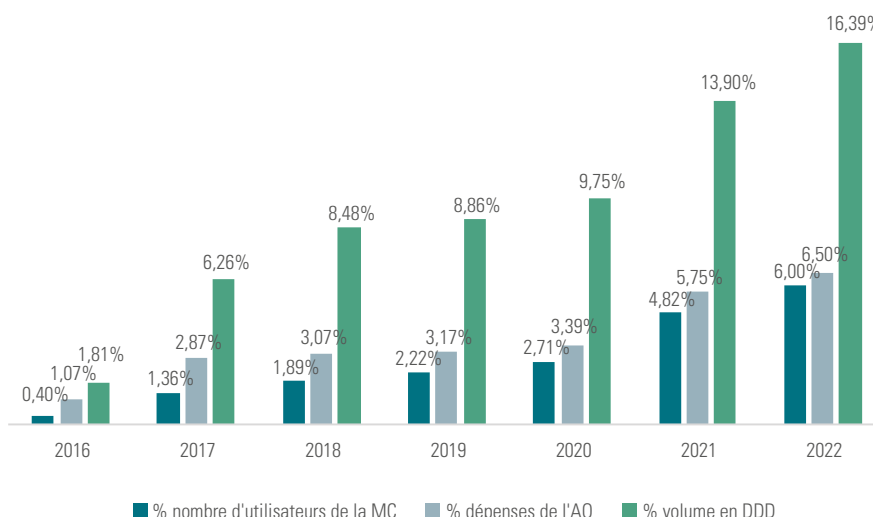


Tableau 3 : Proportion en volume (estimé en DDD) des médicaments biosimilaires au sein des médicaments biologiques par année, 2015-2022

Molécules	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Adalimumab (L04AB04)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	78,5%	86,5%	74,0%	86,3%
Bevacizumab (L01FG01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,4%	87,0%	99,9%
Epoetine (B03XA01)	0,0%	1,3%	4,6%	5,1%	4,7%	7,7%	14,9%	19,9%
Etanercept (L04AB01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	87,3%	99,0%	100,0%
Filgrastim (G-CSF) (L03AA02)	1,7%	4,6%	35,5%	62,3%	62,7%	69,6%	75,6%	84,1%
Infiximab (L04AB02)	0,6%	8,5%	31,1%	45,3%	51,0%	56,3%	70,5%	91,3%
Insuline glargine (A10AE04)	0,0%	0,0%	1,5%	0,1%	0,7%	1,0%	1,4%	1,5%
Pegfilgrastim (L03AA13)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,1%	23,2%	38,9%
Rituximab (L01FA01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	3,5%	9,3%	26,1%	29,3%
Trastuzumab (L01FD01)	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	3,0%	6,2%	16,2%	17,8%

Tableau 4 : Le coût moyen annuel par DDD de quelques molécules biologiques ayant des biosimilaires, par année, 2015-2022, en euros

Molécules	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Évolution 2015-2022
Etanercept (L04AB01)	37	31	28	23	19	16	14	14	-63%
Rituximab (L01FA01)	203	203	158	100	87	84	79	80	-61%
Adalimumab (L04AB04)	36	36	36	36	17	17	15	15	-60%
Pegfilgrastim (L03AA13)	59	59	59	41	38	27	25	25	-58%
Albumine (B05AA01)	130	113	112	82	57	54	56	55	-58%
Bevacizumab (L01FG01)	79	79	79	79	79	77	36	35	-56%
Trastuzumab (L01FD01)	505	495	474	442	305	263	233	230	-54%
Infliximab (L04AB02)	18	15	14	11	11	10	10	10	-45%
Insuline glargine (A10AE04)	1,5	1,4	1,2	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0	-37%
Somatropine (H01AC01)	17	17	15	12	13	12	11	11	-35%
Filgrastim (G-CSF) (L03AA02)	64	64	56	54	50	47	44	43	-32%
Epoetine (B03XA01)	6	6	6	6	5	5	5	5	-24%
Enoxaparine (B01AB05)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,1	1,0	-20%

[exemples : la campagne de sensibilisation menée par l'INAMI et l'AFMPS (AFMPS; INAMI, 2018), la convention pour relancer les médicaments biosimilaires en Belgique et le monitoring régulier de la prescription de médicaments biosimilaires dans le cadre de cette convention (INAMI, 2018), les quotas de prescription, les incitants financiers en 2019 (Li, 2019), etc.] sont en train de porter leurs fruits. Certes, il y a encore du chemin à faire.

Au cours des années à venir, plusieurs médicaments coûteux verront leur brevet expirer. Il est donc important d'anticiper ce phénomène et de continuer à sensibiliser les parties prenantes et les prestataires de soins de santé concernés afin qu'ils-elles prescrivent davantage les médicaments les plus efficaces. Les biosimilaires et génériques ont leur place ici. Si ces médicaments (biosimilaires et génériques) sont prescrits suffisamment en Belgique, cela entraînera une diminution du coût des molécules concernées et une création d'une marge budgétaire nécessaire pour d'éventuels nouveaux médicaments intéressants.

4. Conclusion

Les dépenses brutes de l'assurance obligatoire soins de santé (AO) pour les spécialités pharmaceutiques ont fortement augmenté depuis 2010. Cette augmentation concerne particulièrement les médicaments délivrés par les pharmaciens hospitaliers aux patients ambulatoires suivis par les médecins de l'hôpital. L'analyse des données de facturation des membres de la MC montre que les dépenses à charge de l'AO dans ce secteur ont augmenté de 227% entre 2010 et 2022. Malgré la période pandémique de COVID-19, ces dépenses ont augmenté d'environ 39% sur la période 2019-2022.

Parmi les médicaments à l'origine de cette augmentation importante, citons principalement les agents antitumoraux (L01), utilisés pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses et pour détruire le cancer, qui ont connu une croissance fortement accélérée depuis 2015. Ils sont suivis par les immunosuppresseurs (L04), médicaments indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de maladies hématologiques, etc.

En outre, on observe la même tendance au niveau de la courbe de l'évolution des dépenses à charge de l'AO en fonction de la catégorie d'âge des personnes à qui les médicaments sont prescrits et ayant plus de 50 ans. Ce n'est

pas inattendu, étant donné que les médicaments antitumoraux sont utilisés dans le traitement des cancers et que le risque de cancer augmente avec l'âge.

Notre analyse montre aussi que ce ne sont pas les médicaments les plus chers en termes de coût moyen annuel par patient·e (entre 200.000 et 463.000 euros en 2022) qui sont la cause de cette croissance importante des dépenses de l'AO. En 2022, les dépenses pour les dix médicaments les plus chers par patient·e ne représentent que 3% des dépenses brutes totales pour le secteur des médicaments délivrés par les pharmaciens hospitaliers aux patient·es ambulatoires à l'hôpital (contre 5% en 2019). En effet, ce sont des médicaments utilisés par un très petit groupe de patient·es, plus précisément des patient·es souffrant de maladies très rares. C'est pourquoi ils pèsent moins lourd dans le budget.

En revanche, les dix médicaments responsables des plus fortes dépenses annuelles sont des médicaments chers (jusqu'à 112.000 euros par patient·e et par an) utilisés par un nombre important de patient·es, notamment dans le cas de traitements de certaines formes de cancer et de l'amyloïdose. Et le nombre de patient·es ayant bénéficié d'un remboursement d'au moins un de ces dix médicaments augmente chaque année. Il est passé de 4.835 membres de la MC en 2010 à 24.161 en 2022, soit une augmentation de 400%.

Selon la Fondation contre le cancer, les cancers ont presque toujours une origine multifactorielle. Certains facteurs de risque de cancer comme le vieillissement, la division cellulaire et l'hérédité sont inévitables. Par contre d'autres facteurs comme notre mode de vie (consommation accrue d'alcool, du tabac, la sédentarité, la prise d'œstrogènes, le surpoids, etc.) et des facteurs environnementaux (expositions aux ultraviolets, aux substances cancérigènes, aux émissions du gaz radon, etc.) pouvant influencer le risque de développer un cancer, pourraient être évités. Par exemple, la sédentarité peut augmenter le risque de cancer de l'utérus, du sein et du cancer colorectal. Le tabac serait responsable de 30% des décès par cancer (Fondation contre le Cancer, 2023). Rien n'empêchera notre corps de vieillir mais un mode de vie sain pourrait nous offrir des chances de vivre en bonne santé. D'où l'urgence nécessaire d'investir suffisamment dans la prévention pour réduire le risque de cancer et sur le long terme, l'AO pourrait dégager un budget pour traiter d'autres maladies liées à des facteurs non évitables.

Il est important de souligner que si les dépenses de l'assurance obligatoire soins de santé ont augmenté de manière significative sur une période de 13 ans (+227%), cela a eu moins d'impact direct sur le·la patient·e grâce au fait qu'une grande partie des médicaments (coûteux, 84% des dépenses à charge de l'AO en 2022) faisant partie de notre étude, est couverte à 100% par l'AO. Là où une contribution du patient est demandée, elle est plafonnée. On remarque d'ailleurs que sur la période 2019-2022, la part personnelle a même diminué de 8% alors que les dépenses brutes de l'AO ont augmenté de 39%. Il est fondamental que la société mette tout en œuvre pour continuer à faire perdurer ce système de protection du patient grâce à la couverture de l'AO.

Enfin, un autre point d'attention est l'usage des médicaments génériques et biosimilaires. Dans le secteur des spécialités pharmaceutiques délivrées par les pharmaciens hospitaliers aux patient·es ambulatoires à l'hôpital, en 2022, un peu plus de la moitié (51%) du budget a été consacré aux produits biologiques et 49% aux médicaments chimiques. Nous constatons que l'utilisation des génériques et des biosimilaires dans le secteur a légèrement augmenté. De ce fait, le coût moyen annuel par patient·e de certaines molécules a été réduit de moitié. Néanmoins la part des génériques reste faible par rapport au secteur des pharmacies publiques. Cela s'explique en partie par le fait qu'à l'heure actuelle, de nombreux nouveaux médicaments encore sous brevet ne peuvent être fournis que par le·la pharmacien·ne de l'hôpital, par exemple : les nouveaux médicaments pour traiter l'hépatite C, les nouveaux médicaments pour traiter la mucoviscidose, des médicaments orphelins (environ 30% de dépenses en 2022 contre 16% en 2010). En 2022, pour les médicaments chimiques délivrés à l'hôpital pour des patient·es ambulatoires, les génériques représentent 21% du volume en DDD (dose moyenne journalière) et 5% des dépenses à charge de l'AO. Pour les médicaments biologiques délivrés à l'hôpital pour des patient·es ambulatoires, les biosimilaires représentent 16% du volume en DDD et 6% des dépenses à charge de l'AO. Il est primordial de continuer à soutenir les politiques visant à promouvoir les médicaments génériques et biosimilaires car leur prescription soutenue permet à l'AO de dégager des moyens nécessaires pour traiter plus de patient·es et aussi d'investir dans les médicaments innovants.

Bibliographie

AFMPS. *Qu'est-ce qu'un médicament «générique» ?* Récupéré sur afmps.be, dernière mise à jour 16/12/2020.

AFMPS. *Médicaments biologiques et biosimilaires*. Récupéré sur afmps.be, dernière mise à jour le 01/06/2023.

AFMPS; INAMI. (2018, 12 11). *Communiqué de presse*. Récupéré sur afmps.be.

Agence européenne des médicaments. (2019). *Les médicaments biosimilaires dans l'UE. Guide d'information destiné aux professionnels de la santé*. Amsterdam. Récupéré sur ema.europa.eu.

CBIP. *Répertoire commenté des médicaments - Médicaments divers*. Récupéré sur cbip.be le 11/07/2023.

Fondation contre le Cancer. (2023). *Risques démontrés*. Récupéré sur cancer.be: <https://www.cancer.be/risques-d-montr-s>

INAMI. *Convention pour relancer les médicaments biosimilaires en Belgique*. Récupéré sur inami.fgov.be, dernière mise à jour 20/12/2018.

INAMI. *Montants maximum à payer par le patient pour une spécialité pharmaceutique*. Récupéré sur inami.fgov.be, dernière mise à jour 19/12/2018.

INAMI. *Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables : les catégories de remboursement*. Récupéré sur inami.fgov.be le 07/11/2023.

INAMI. (2022). *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses - Rapport MORSE données 2021*. Bruxelles : INAMI.

Lebbe, C., & Ntahonganyira, R.-M. (2021). L'évolution des dépenses relatives aux médicaments remboursables délivrés dans les pharmacies hospitalières aux patients ambulatoires. *MC-Information*, 285, 4-20.

Li, V. (2019, 05 01). Biosimilaires: «un plan d'action global est urgent» (Pieter Boudrez). Récupéré sur lespecialiste.be.

Neyt, M., Devos, C., Thiry, N., Silversmit, G., De Gendt, C., Van Damme, N., . . . Verleye, L. (2021). *Les médicaments innovants contre le cancer ont-ils toujours une réelle valeur ajoutée ? KCE Reports 343*. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).

RTBF. (2022, 03 21). *Surmédication : les personnes âgées prennent en moyenne 7 médicaments par jour*. Récupéré sur rtbf.be.

Van haecht, K., Lebbe, C., & Ntahonganyira, R.-M. (2021). Analyse de l'utilisation des médicaments biosimilaires chez les membres de la MC en 2019. *MC-Information*, 283, 58-69.

WHOCC. *International language for drug utilization research*. Récupéré sur whocc.no.