Études

ÉTUDE SUR LA CONSOMMATION DES « VIEUX MÉDICAMENTS » DANS LE SECTEUR AMBULATOIRE

1. INTRODUCTION

Les anciens médicaments sont loin d'être dépassés. En effet, mis à part le fait qu'ils offrent une solution pour de nombreuses maladies, ils présentent de multiples avantages légaux ou non pour le patient et la société.
Tout d'abord, la valeur thérapeutique de ces médicaments a depuis longtemps été démontrée. Grâce à leur commercialisation de longue date, le médecin traitant arrive à mieux évaluer l'efficacité de la thérapie pour le patient.

D'importantes économies ont en outre été réalisées au niveau des anciens médicaments, au bénéfice du patient et de la société. Ces économies sont essentiellement dues aux « baisses de prix des vieux médicaments » spécifiques et légalement obligatoires et aux baisses de prix (partiellement indirectes) dues à l'introduction de médicaments génériques (via le système de remboursement de référence).
Le budget ainsi dégagé peut alors être consacré au remboursement de médicaments innovants mais plus onéreux. En effet, il subsiste de nombreuses maladies pour lesquelles il n'existe pas encore de médicament (efficace).

Cette étude comprend trois parties. La première partie définit ce qu'on entend par « vieux médicament » et donne, outre quelques chiffres globaux concernant leur consommation, une description de la vie d'un médicament.

La deuxième partie traite de manière un peu plus approfondie les chiffres globaux de la première partie concernant la consommation, les coûts nets et la quote-part personnelle en matière de « vieux médicaments ».

Enfin, la troisième partie donne quelques mots d'explication sur quelques baisses de prix importantes déjà évoquées et qui sont généralement applicables aux « vieux médicaments ». Nous tenterons également de déterminer l'éventuel impact de ces diminutions de prix sur la consommation des « vieux médicaments ».

1.1. Qu'entend-on par « vieux médicament » ?

Par « vieux médicament », on entend littéralement un médicament dont le principe actif est utilisé depuis longue date, par exemple le paracétamol, dont l'effet analgésique a été démontré il y a 60 ans déjà, ou la pénicilline qui a été découverte il y a près de 80 ans déjà. Mais tout comme chez l'homme, la « vieillesse » est une notion relative. Combien de temps un médicament doit-il déjà être sur le marché pour qu'il soit réellement considéré comme « vieux » ?

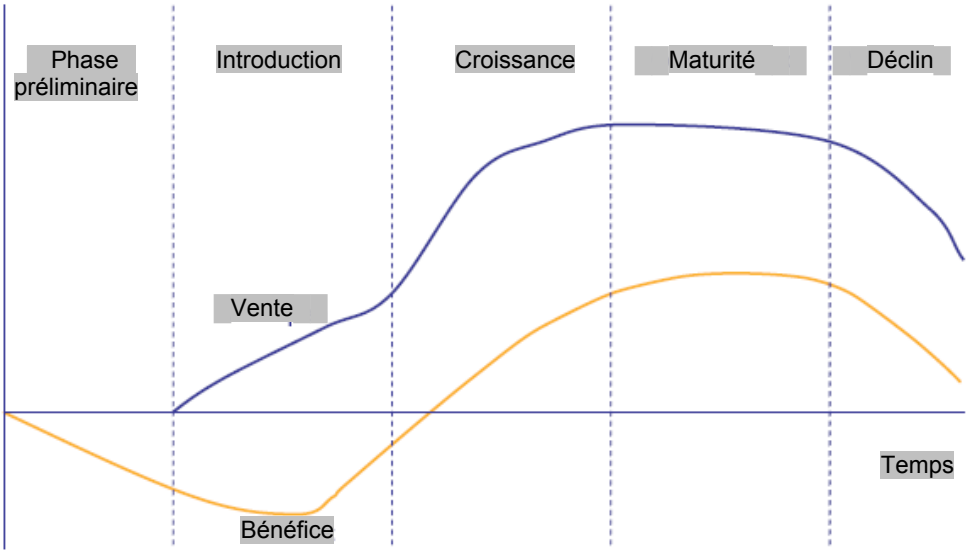
Nulle part dans la législation belge relative à l'assurance soins de santé et indemnités (ASSI), nous trouverons une description précise de la notion de « vieux médicament ».
Ce qu'on entend par « vieux médicament » en interne à l'INAMI s'inscrit plutôt dans un contexte économico-budgétaire. Cette notion est en effet indissociablement liée à une mesure d'économie, à savoir les « diminutions de prix de vieux médicaments ». Dans le cadre de ces diminutions de prix, un « vieux médicament » est dès lors défini comme étant ***un médicament dont chaque principe actif est utilisé dans une spécialité remboursée depuis plus de 12 ans par l'assurance soins de santé et indemnités.***

C'est dans cette acception que nous utiliserons la notion de « vieux médicament », sauf disposition contraire expresse[1].
Notons que seuls les vieux médicaments vendus en officine publique et remboursés par l'ASSI seront abordés dans cet article.

La preuve qu'il ne s'agit pas d'une catégorie marginale de médicaments est donnée par les chiffres suivants : en 2006, cette catégorie de vieux médicaments représentait 72 % de la consommation totale (en DDD[2]) et un pourcentage total de coûts nets[3] de 46 %. La disproportion entre le pourcentage de consommation et le pourcentage des coûts est due au prix plus élevé des médicaments plus récents. Ainsi, le coût net par DDD des médicaments remboursés depuis maximum 12 ans est trois fois supérieur à celui des médicaments remboursés depuis plus de 12 ans (voir 2.1.4.). Le prix plus avantageux des vieux médicaments tant pour le patient que pour l'INAMI justifie dès lors une étude plus approfondie de leur consommation.

1.2. Cycle de vie d'un médicament

Tout comme l'homme, un médicament suit un cours de vie bien précis : il naît au moment de son introduction sur le marché et il meurt lorsqu'il en est retiré.
Entre ces deux moments, le médicament mène en principe une vie relativement calme ou turbulente mais, souvent, il a un parcours assez typique, comme illustré dans le graphique 1.



Graphique 1 : représentation schématique du cycle de vie d'un médicament
Extrait de : Brassington & Pettitt, 2000 [6]

En résumé, après la phase de développement du médicament, la vente du médicament évolue lentement dans un premier temps, puis s'accélère. La courbe des ventes atteint ensuite un sommet puis commence à s'infléchir. La courbe des gains suit, en partie déjà dans la phase d'introduction, un même mouvement ; seul dans la phase préliminaire et en partie encore dans la phase d'introduction, un écart se creuse, dû aux frais importants en matière de R&D et à la promotion du médicament auprès des prescripteurs potentiels.

---

1 Ce délai déterminant la « vieillesse » du médicament peut varier au fil des ans : ainsi, en 1997, un médicament était considéré comme « vieux » s'il était remboursé depuis plus de 15 ans. Voir p. 171.

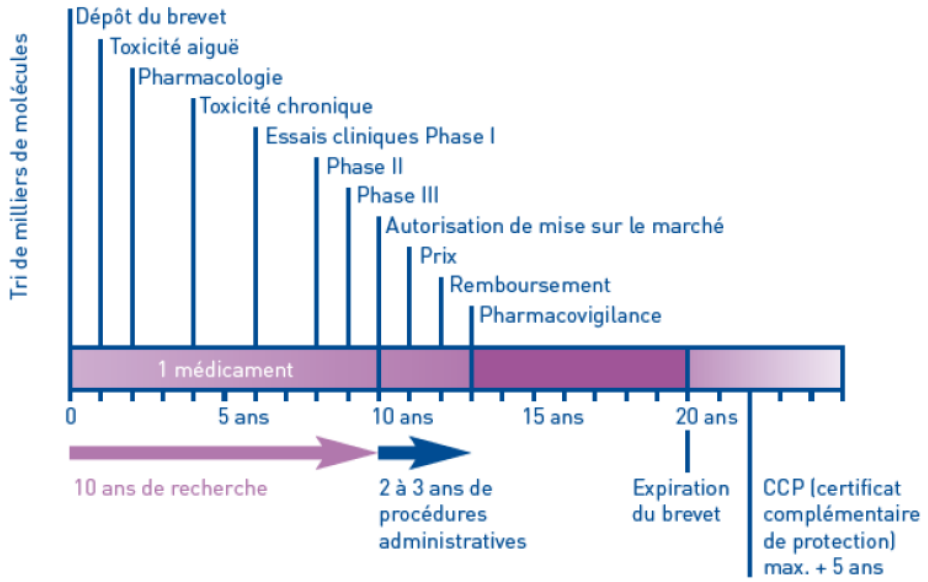
2 DDD = « Defined Daily Dose » ou dose moyenne journalière. Unité de mesure basée sur une estimation de la dose journalière la plus indiquée d'un médicament dans le traitement d'un adulte ayant un poids moyen, pour la principale indication du médicament : voir annexe 2.

3 Par coûts nets, on entend les coûts à charge de l'INAMI.

1.2.1. Les phases du cycle de vie d'un médicament

Ci-après, nous abordons brièvement les cinq phases du cycle de vie d'un médicament illustrées par quelques exemples (rendus anonymes) de médicaments se trouvant dans la phase concernée.

Phase préliminaire ou phase de développement



Graphique 2 : les différents stades dans le processus de développement d'un nouveau médicament[4]
Extrait de : « L'industrie du médicament en Belgique », 2006 [3]

Phase d'étude :

Avant de procéder au développement d'un nouveau médicament, l'efficacité d'un grand nombre de molécules - potentiellement efficaces dans le traitement d'une certaine maladie - doit être étudiée. À la découverte d'une molécule intéressante, un brevet est demandé pour cette molécule afin de se préserver le droit exclusif d'exploitation et de gains qui en résulteraient éventuellement.

Phases préclinique et clinique :

Avant de pouvoir éventuellement utiliser et enregistrer une molécule comme médicament, il y a d'abord lieu de collecter une quantité d'informations (effets thérapeutiques, indications concernant la toxicité, doses optimales, effets indésirables, etc.).
Il faut environ dix ans pour développer un médicament à partir d'un principe actif élaboré en laboratoire. Seule une molécule synthétisée sur 5 000 à 10 000 est finalement commercialisée, le reste étant éliminé durant le trajet de développement qui comprend des études précliniques et cliniques. Seulement quelques dizaines de nouvelles molécules sont ainsi commercialisées chaque année.

---

4 Le « processus de développement » d'un médicament générique est nettement moins long. Il est en outre possible d'entamer la procédure d'enregistrement deux ans avant l'expiration du brevet de la spécialité originale de sorte que le médicament générique puisse être commercialisé dès le lendemain de l'expiration du brevet.

Selon les estimations, l'industrie pharmaceutique consacre environ 15 à 20 % de son chiffre d'affaires à la recherche et au développement de nouvelles molécules. Aux dires de l'industrie, c'est davantage que dans n'importe quelle autre branche de l'industrie. Il n'est pas aisé d'évaluer objectivement le montant des coûts moyens du développement d'un nouveau médicament de marque, mais certaines firmes[5] estiment qu'ils s'élèvent à un milliard d'euros. La firme tentera essentiellement d'amortir ces coûts considérables dans la période où le médicament breveté est disponible sur le marché.

Comme dernière étape dans la phase préliminaire, il y a lieu de parcourir les procédures administratives avant de pouvoir commercialiser le nouveau médicament (enregistrement, fixation du prix, demande de remboursement, etc.). Ces procédures peuvent durer, elles aussi, encore un à trois ans.

Notons que la phase de développement parcourt en fait toutes les phases ultérieures de la « phase IV-Recherche de la pharmacovigilance ». Il s'agit d'une recherche obligatoire imposée par les autorités publiques. Au cours de cette phase, le fabricant continue à effectuer des recherches concernant entre autres les effets indésirables du médicament qu'il a mis sur le marché. Les résultats de ces recherches peuvent avoir comme conséquence le retrait du nouveau médicament. Ainsi, il y a quelques années seulement, un anti-inflammatoire a été retiré du marché en raison de nombreux effets indésirables inquiétants.

Phase d'introduction

Ce n'est qu'après de nombreuses années d'études préclinique et clinique et l'obtention d'un brevet que le médicament est commercialisé. Compte tenu de la durée de la phase de développement, qui consiste somme toute à collecter des informations sur l'utilisation de la molécule comme médicament, la firme a, d'après l'industrie pharmaceutique – sur les vingt années de protection[6] qu'offre le brevet - moins de dix ans pour amortir les investissements réalisés.

Le producteur doit à présent promouvoir son nouveau médicament et le porter à l'attention des différents prescripteurs. La publication des résultats de la recherche dans des revues spécialisées durant la phase précédente fait toutefois souvent déjà naître une demande latente chez les médecins spécialistes. Le médecin généraliste reprend souvent la prescription du médecin spécialiste via le patient.

---

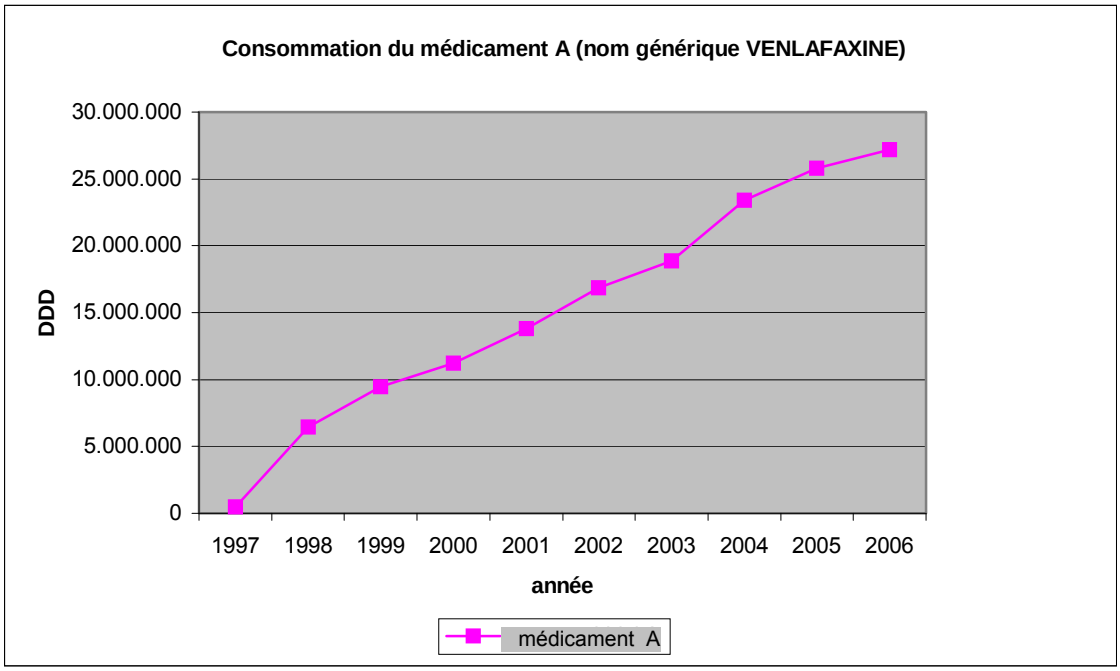
5 L'industrie du médicament en Belgique [3].

6 Dans certains cas, une protection complémentaire de maximum 5 ans est possible. Il s'agit du Certificat complémentaire de protection des médicaments (CCPM).

Phase de croissance

Dans cette phase, les chiffres de vente augmentent toujours rapidement grâce aux efforts de marketing et de publicité des firmes pharmaceutiques et de leurs représentants auprès des médecins.

Le graphique 3 illustre la consommation annuelle[7] du médicament A ayant pour principe actif la venlafaxine. La consommation de cette spécialité originale ne cesse d'augmenter fortement depuis sa commercialisation en 1997.



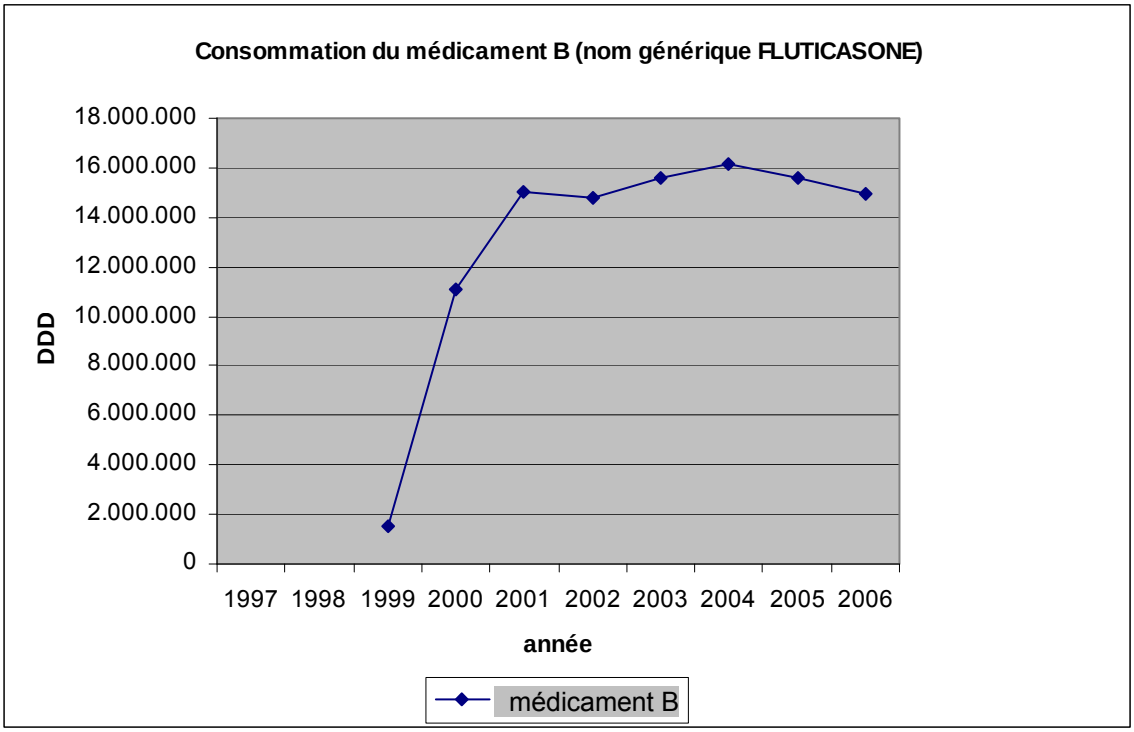
Graphique 3 : évolution de la consommation du médicament A au cours de la période 1997-2006

[7] Il s'agit toujours de la consommation enregistrée dans la banque de données Pharmanet pour les spécialités pharmaceutiques remboursables dans le secteur ambulatoire.

Phase adulte ou mature

Au bout d'un certain temps, les débouchés atteignent un niveau de saturation et la vente du médicament stagne à moins que des produits génériques ou des principes actifs concurrents ne soient introduits. L'introduction de ces derniers peut annoncer le début de la phase suivante, c'est-à-dire la phase de déclin.

Le graphique 4 illustre la consommation du médicament B qui, en 2006, se situe dans la phase mature. Il s'agit d'un corticostéroïde ayant pour principe actif la fluticasone. Depuis six ans déjà, la consommation de ce médicament de marque stagne environ au même niveau.

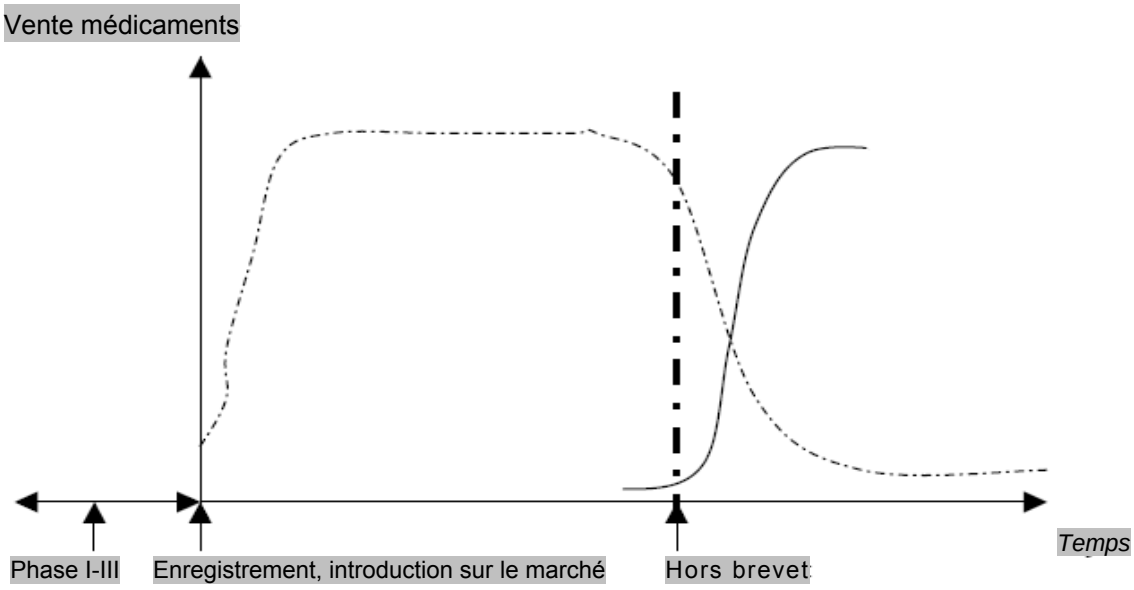


Graphique 4 : évolution de la consommation du médicament B au cours de la période 1997-2006

Phase de décroissance ou de déclin

Dès l'expiration de la période de protection, des versions génériques peuvent être commercialisées, ce qui aura probablement comme conséquence une diminution de la consommation du médicament de marque. Il y aura toujours une demande du médicament de marque mais dans une moindre mesure. La phase de décroissance peut donc être longue.

Notons que le cycle de vie du *principe actif* (donc pas seulement du médicament de marque) sera, dans la plupart des cas, prolongé par l'introduction de médicaments génériques. Voir le graphique 5.

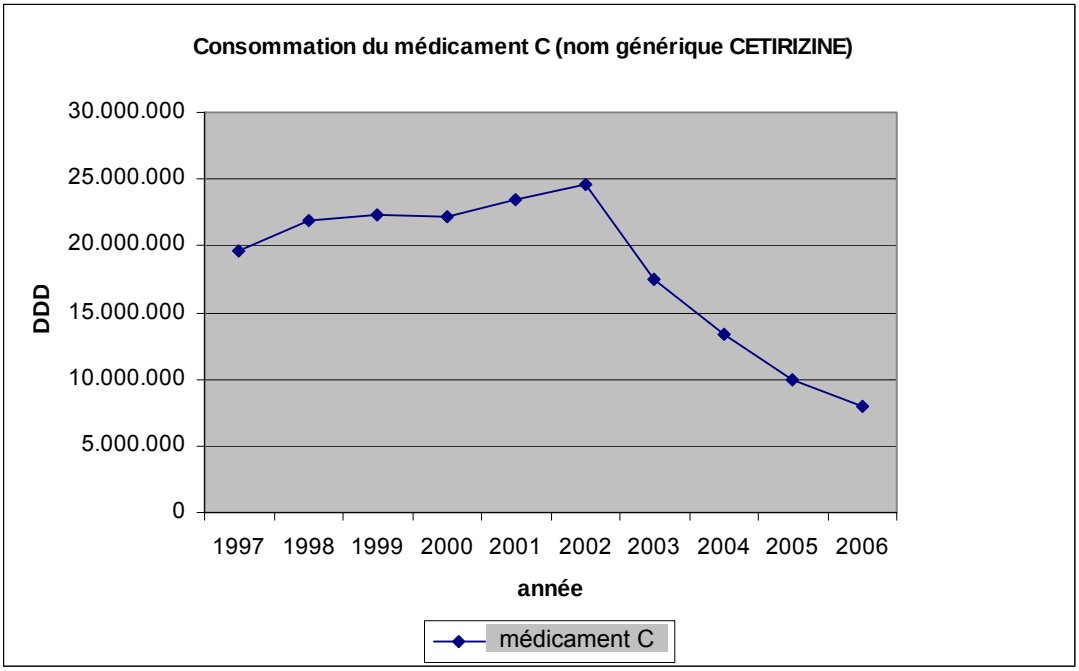


- - - - = cycle de vie du médicament de marque

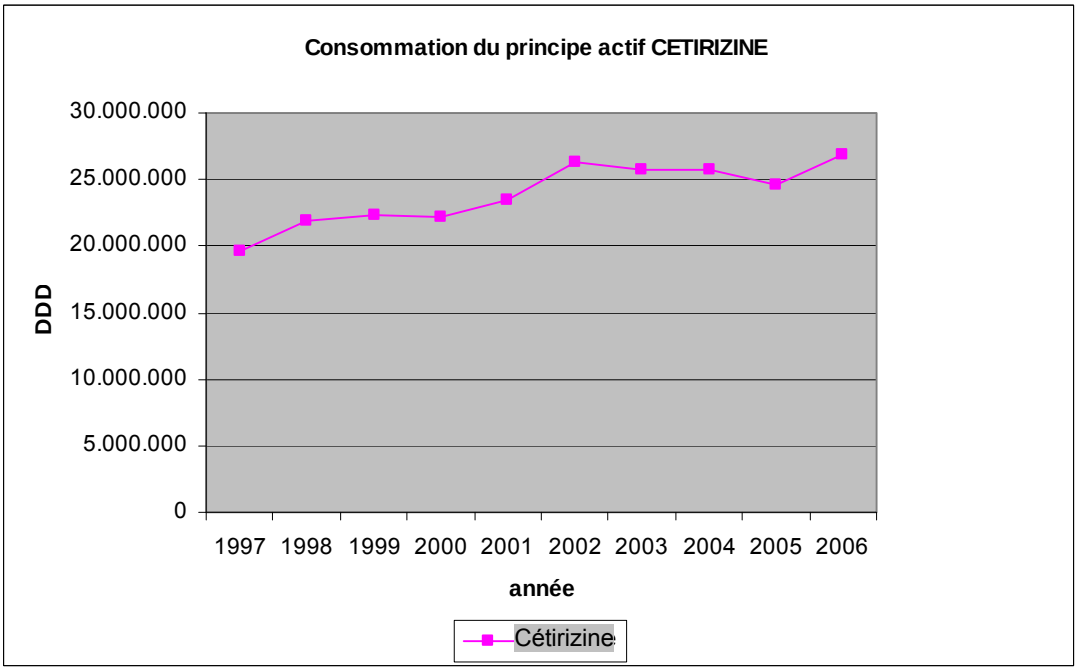
—— = cycle de vie du médicament générique

Graphique 5 : *influence de l'introduction de médicaments génériques sur le cycle de vie d'un médicament de marque*

Extrait de : *"Onderzoek naar de effecten van marketinginspanningen op de afleverhoeveelheden van receptgeneesmiddelen" [Étude (néerlandaise) des effets de marketing sur le nombre de médicaments délivrés], 2004 [2]*

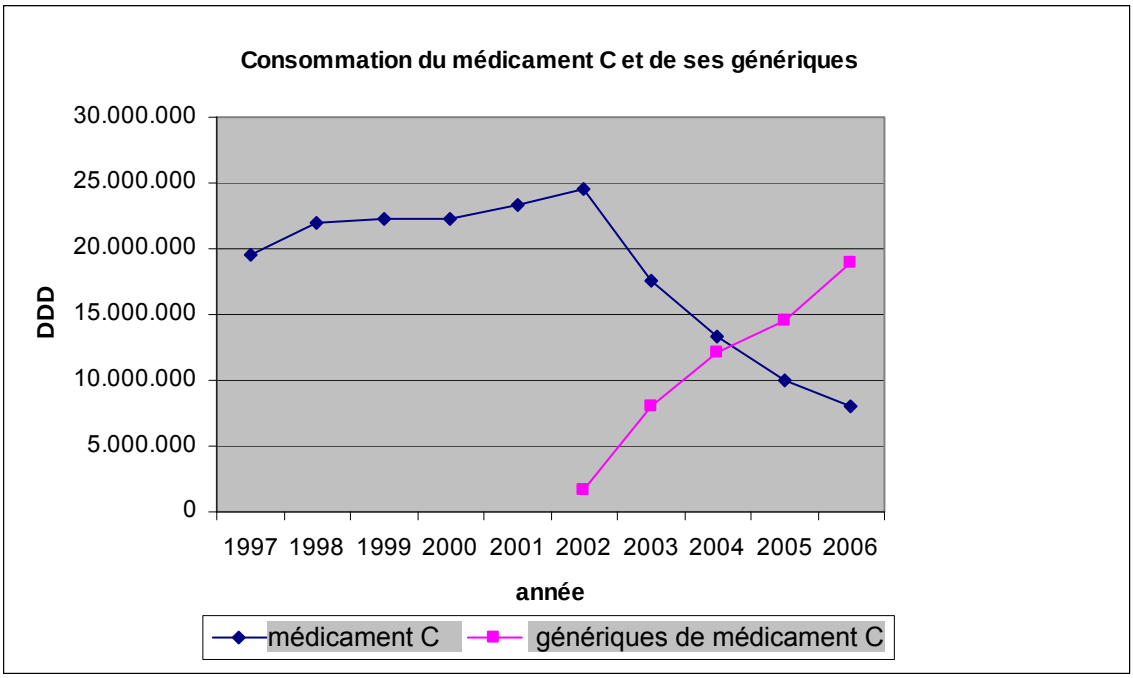


Graphique 6 : évolution de la consommation du médicament C au cours de la période 1997-2006



Graphique 7 : évolution de la consommation du principe actif cétirizine au cours de la période 1997-2006

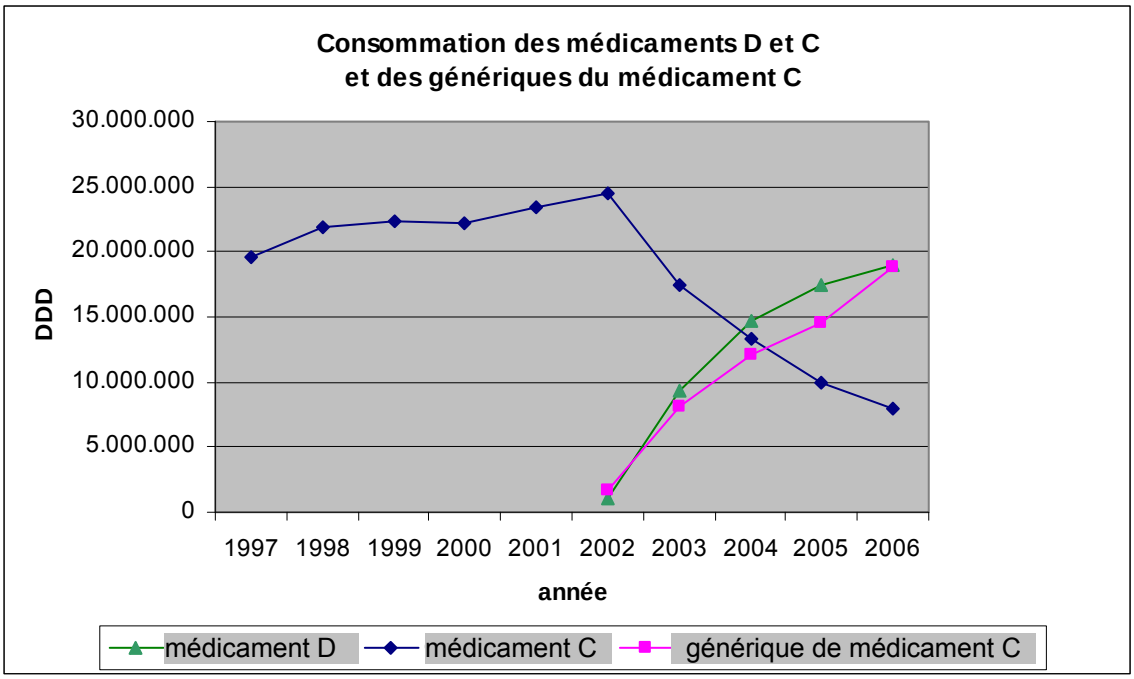
Le graphique 6 en haut de la page précédente montre que la consommation de la spécialité originale C, qui a pour principe actif la cétirizine, chute fortement après 2002. Notons que ce médicament a perdu son brevet cette année-là. La diminution de la consommation du *principe actif* cétirizine n'est pourtant pas spectaculaire comme nous pouvons le constater dans le graphique 7. En 2006, sa consommation a d'ailleurs de nouveau dépassé le niveau de 2002.
Ceci est dû à la commercialisation de produits génériques de la cétirizine à partir de 2002 (voir graphique 8) : le cycle de vie de la cétirizine *comme principe actif* se trouve par conséquent encore dans la phase mature.



Graphique 8 : évolution de la consommation du médicament C et de ses génériques au cours de la période 1997-2006

Le graphique 9a à la page suivante montre en même temps que la spécialité originale D, de la même firme pharmaceutique et remboursée à partir de 2002, prend un bon départ. Les médicaments C et D sont tous deux des spécialités originales très apparentées. Le médicament D (ayant pour principe actif la lévocétirizine) est en effet l'énantiomère lévogyre actif de la cétirizine (médicament C). La firme prétend que la lévocétirizine a une plus grande efficacité et moins d'effets indésirables. La différence de prix est toutefois considérable : le médicament D est encore protégé par un brevet et est deux fois plus cher que le médicament C ou qu'une de ses variantes génériques.

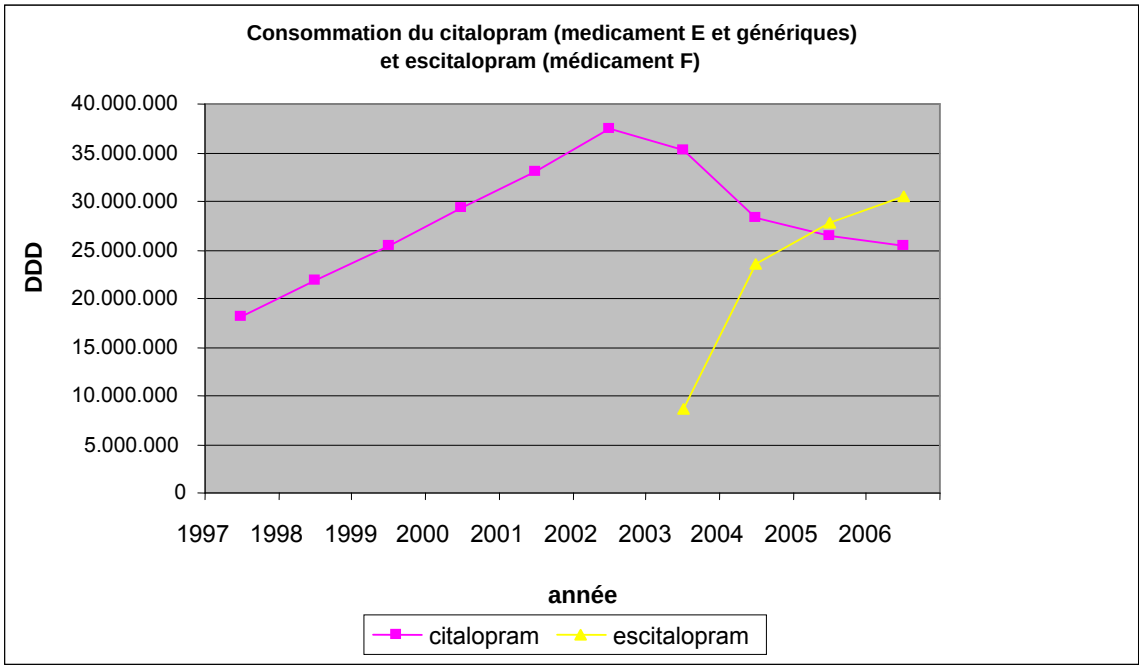
Si le médicament D n'avait pas été mis sur le marché, la croissance du principe actif cétirizine se serait certainement poursuivie au lieu de stagner après 2002.
L'évolution du cycle de vie d'un médicament de marque après l'expiration du brevet dépend donc en grande partie tant de l'apparition de médicaments génériques que de l'introduction de nouveaux médicaments de marque dans le même groupe thérapeutique principal (niveau ATC-3[8]).



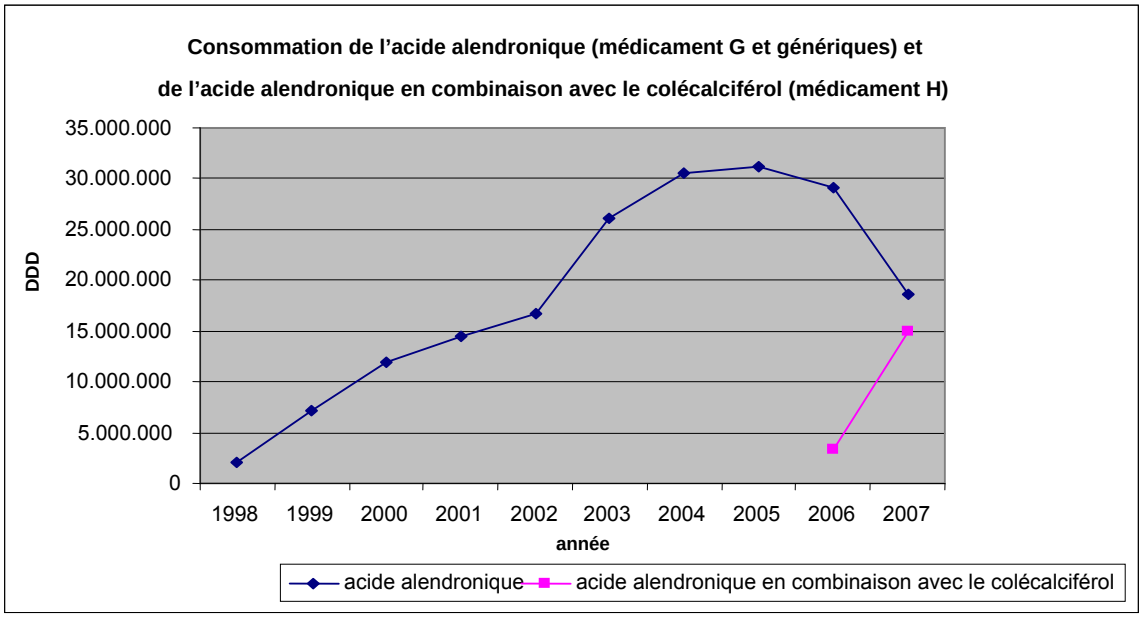
Graphique 9a : évolution de la consommation des médicaments D et C et des génériques du médicament C au cours de la période 1997-2006

D'autres exemples de substitution (partielle) pouvant générer des coûts plus importants pour l'ASSI sont les principes actifs citalopram (médicament E) versus l'escitalopram (médicament F) qui est deux fois plus cher, et l'acide alendronique (médicament G) versus la combinaison de l'acide alendronique et du colécalciférol (médicament H). Vous trouverez les données relatives à leur consommation dans les graphiques 9b et 9c présentés sur la page suivante. Notons que pour les données de consommation de l'acide alendronique et de l'acide alendronique en combinaison avec le colécalciférol en 2007, une estimation a été faite sur la base des huit premiers mois de 2007.

[8] Anatomical Therapeutic Chemical, système de classification hiérarchique des principes actifs, géré par l'O.M.S. Les principes actifs sont classés suivant le système ou l'organe sur lesquels ils agissent et suivant leurs propriétés thérapeutiques, chimiques et pharmacologiques. Voir annexe 2.



Graphique 9b : évolution de la consommation du citalopram (médicament E et ses génériques) et de l'escitalopram (médicament F) au cours de la période 1997-2006



Graphique 9c : évolution de la consommation de l'acide alendronique (médicament G et ses génériques) et de l'acide alendronique en combinaison avec le colécalciférol (médicament H) au cours de la période 1997-2007

1.2.2. Nombre de principes actifs par phase du cycle de vie

Le tableau 1 ci-dessous donne une idée du nombre de principes actifs[9] dans chacune des phases du cycle de vie d'un médicament au 31 décembre 2006. Le tableau montre, outre le nombre de principes actifs par phase, une répartition par catégorie du nombre d'années de remboursement (12 ans de remboursement au maximum, entre 12 et 15 ans de remboursement, et plus de 15 ans de remboursement).

Phase de principes actifs	Nombre de principes actifs	Part totale du nombre de principes actifs	12 ans de remboursement au maximum	Entre 12 et 15 ans de remboursement	Plus de 15 ans de remboursement
phases d'introduction et de croissance	155	20,2 %	117	4	34
phase mature	285	37,1 %	73	15	197
phase de déclin	329	42,8 %	59	16	254
totaux	**769**	**100 %**	**249**	**35**	**485**

Tableau 1 : nombre de principes actifs par phase et catégorie du nombre d'années de remboursement au 31 décembre 2006

Notons que nous nous sommes uniquement basés sur les chiffres de consommation à partir de 1997 (faute d'historique antérieur de la consommation). Un principe actif était considéré « en phase de croissance » lorsque sa consommation augmentait annuellement durant toute la période de recherche (1997 – 2006). Comme critère du principe actif « en phase mature » valait « une consommation actuelle de plus de 60 % de la consommation annuelle maximale DDD_{max} enregistrée jusqu'alors au cours de la période 1997 - 2006 ». Il ressort en outre de ce tableau qu'à la fin de 2006, des 769 principes actifs enregistrés dans Pharmanet 520 concernent des anciens principes actifs, soit un pourcentage de 68 %.

[9] Il ne s'agit ici que des principes actifs pour lesquels une consommation a encore été enregistrée dans Pharmanet en 2006.

2. DONNÉES ET CHIFFRES CONCERNANT LES VIEUX MÉDICAMENTS

2.1. Consommation, coût net et quote-part personnelle en ce qui concerne les vieux médicaments en 2006

Dans les points suivants, nous esquissons la situation aux niveaux de la consommation, du coût net et de la quote-part personnelle pour les vieux médicaments[10] en 2006.

2.1.1. Chiffres globaux concernant la consommation, le coût net et la quote-part personnelle

En examinant la consommation et les coûts[11] de vieux médicaments en 2006, nous constatons dans la colonne 2 du tableau suivant que les vieux médicaments ont un taux de consommation élevé par rapport aux coûts à charge de l'INAMI et du patient même. Comme nous l'avons déjà évoqué dans l'introduction, ceci est dû au prix proportionnellement plus élevé des médicaments plus récents.

	Plus de 12 ans	**Plus de 20 ans**	**Plus de 25 ans**	**Tous les médicaments**
Consommation (en DDD)	2 691 222 929 *72 %*	1 403 454 490 *37 %*	1 129 838 967 *30 %*	3 751 697 376 *100 %*
Coût net (en EUR)	1 015 979 758 *46 %*	520 958 156 *24 %*	381 085 098 *17 %*	2 214 729 724 *100 %*
Ticket modérateur (en EUR)	319 092 574 *58 %*	154 831 078 *28 %*	103 993 977 *19 %*	552 357 132 *100 %*

Tableau 2 : consommation, coût net et quote-part personnelle des vieux à « très vieux » médicaments en 2006

Le taux de consommation des anciens médicaments remboursés depuis plus de 20 ans a quasiment diminué de moitié, alors que le taux de consommation des anciens médicaments remboursés depuis plus de 25 ans est de 30 % du total de tous les médicaments, ce qui représente un pourcentage encore relativement important.
Les pourcentages du coût net et de la quote-part personnelle en ce qui concerne les vieux médicaments remboursés respectivement depuis plus de 20 et 25 ans suivent, toutes proportions gardées, une même évolution au niveau de la consommation.

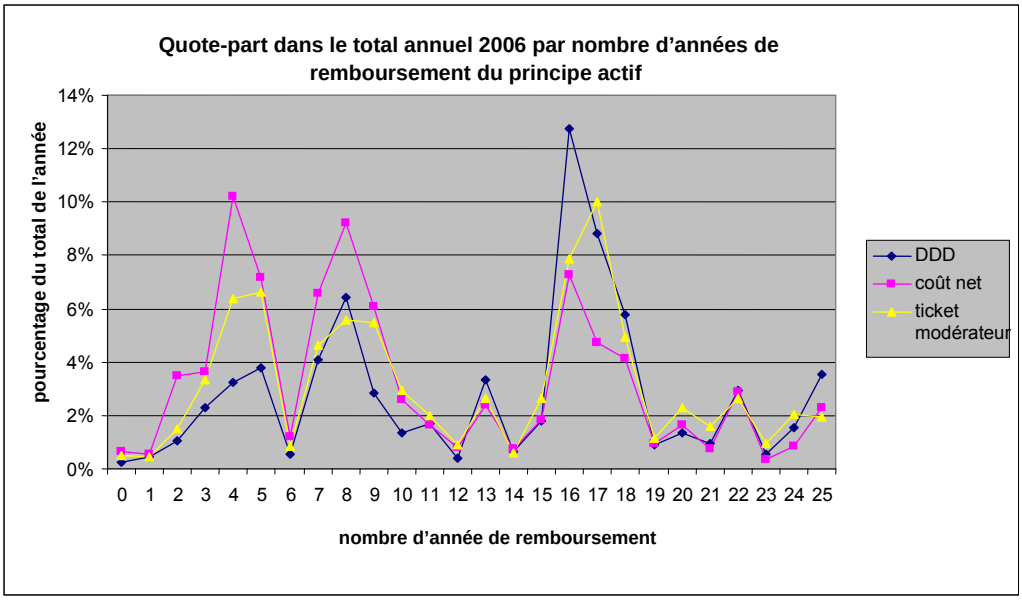
---

10 Un vieux médicament en 2006 est un médicament dont chaque principe actif était utilisé dans une spécialité remboursée depuis plus de douze ans par l'ASSI.

11 La consommation est exprimée en DDD et les coûts (coûts nets et quote-part personnelle) sont exprimés en EUR sauf indication contraire.

2.1.2. Consommation par année de remboursement

À présent, examinons un peu plus en détail les chiffres globaux des vieux médicaments en 2006 (voir 2.1.1.) et étendons-les à toutes les années de remboursement possibles. Ci-dessous, vous trouverez deux graphiques. Le premier graphique (graphique 10) donne le pourcentage de consommation, de coût net et de quote-part personnelle dans le total annuel de 2006, par nombre d'années de remboursement du principe actif[12]. Le deuxième graphique (graphique 11) est une version cumulative du premier.



Graphique 10 : pourcentage de consommation, de coût net et de quote-part personnelle dans le total annuel de 2006, par nombre d'années de remboursement

Nous constatons que pour un certain nombre de valeurs, la consommation, le coût net et la quote-part personnelle atteignent plus ou moins simultanément un pic. Nous enregistrons trois pointes, à savoir 4 ans, 8 ans et 16 ans de remboursement. Commentons-les brièvement.

<u>4 ans de remboursement</u>

Ce qui nous frappe ici, c'est le coût net élevé (plus de 10 % du coût net total en 2006) par rapport à une consommation moins importante (3,5 % de la consommation totale en 2006). Les principaux groupes thérapeutiques et principes actifs qui présentent un coût net élevé sont : les immunosuppresseurs L04 (étanercept), les préparations pour les affections respiratoires obstructives R03 (formotérol), les préparations pour les troubles de la sécrétion de l'acide gastrique A02 (ésoméprazole), les cytostatiques L01 (imatinib), les psycholeptiques N05 (quétiapine) et les psychoanaleptiques N06 (donépézil).

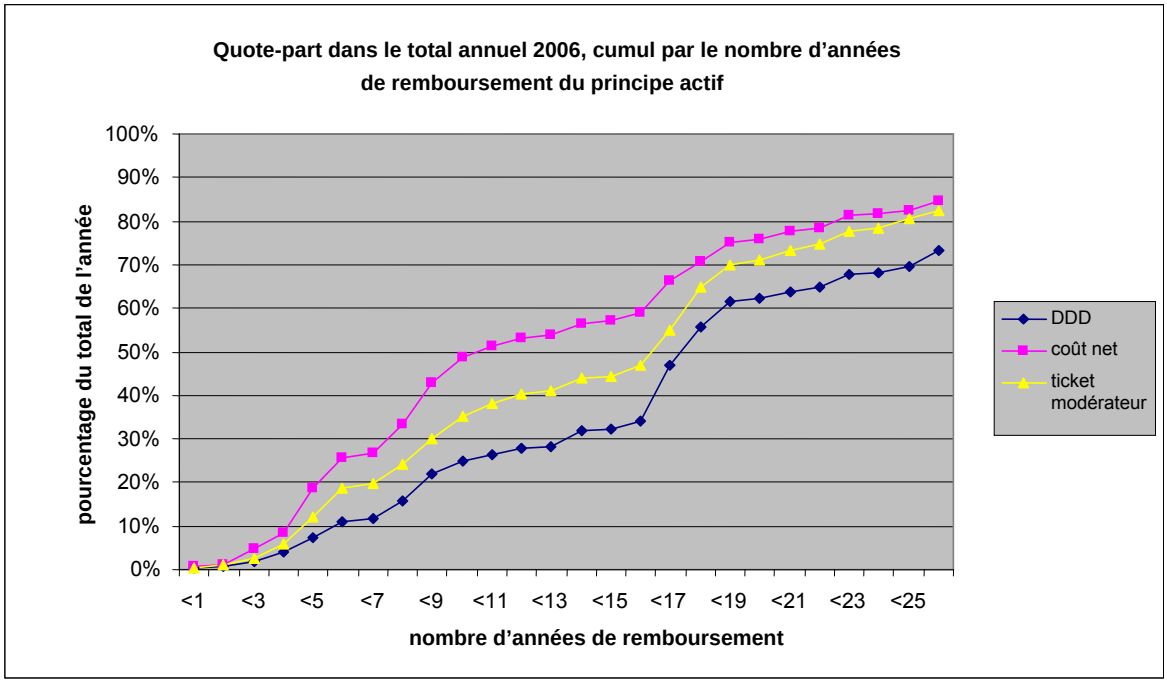
[12] La date à laquelle le principe actif a été remboursé pour la première fois n'est connue que pour les dates à partir du 1er septembre 1980. Nous ne pouvons dès lors déterminer le nombre d'années de remboursement que pour les 25 dernières années au maximum.

8 ans de remboursement

Ce qui nous frappe ici aussi, c'est le coût net élevé (9,5 % du total annuel) bien que le taux de consommation soit supérieur (6,5 % du total annuel) par rapport au point précédent. Les principaux groupes thérapeutiques et principes actifs sont ici les hypolipémiants C10 (atorvastatine), les cytostatiques L03 (interféron bêta – 1A) et les préparations pour le traitement des maladies osseuses M05 (acide alendronique).

16 ans de remboursement

Les médicaments remboursés depuis seize ans présentent une situation contraire aux deux situations précédentes. Ce qui nous frappe ici, c'est une consommation très importante (13 % du total annuel) par rapport à un coût net moins élevé (7,5 % du total annuel) dû à quelques gros calibres à succès tels que les hypolipémiants C10 (simvastatine), les antagonistes du calcium C08 (amlodipine) et les produits actifs sur le système rénine-angiotensine C09 (perindopril).



Graphique 11 : pourcentage de consommation, de coût net et de quote-part personnelle dans le total annuel en 2006, cumulé par nombre d'années de remboursement

2.1.3. Top 20 des coûts nets, de la consommation et du coût net par unité de consommation

Les tableaux suivants présentent les anciens principes actifs dont le pourcentage de coût net, de consommation et de coût net par DDD était le plus important en 2006. Nous donnons à chaque fois le top 20 des principes actifs concernés (donc par niveau ATC-7).

a) Au niveau du coût net :

ATC-7	dénomination	coûts nets	rang	DDD	rang	coûts nets/DDD	rang	années remboursées
C10AA01	SIMVASTATINE	43.226.573	1	219.339.831	1	0,20	425	16
A02BC01	OMEPRAZOLE	42.645.867	2	86.214.998	4	0,49	278	17
B02BD02	FACTEUR VIII DE COAGULATION	33.943.607	3	70.334	345	482,61	1	26 ou plus
C01DX12	MOLSIDOMINE	31.901.675	4	94.435.891	3	0,34	351	25
C09AA04	PERINDOPRIL	22.912.708	5	47.920.332	14	0,48	285	16
J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEURS D'ENZYME	22.164.677	6	26.023.000	29	0,85	215	21
C08CA01	AMLODIPINE	22.139.771	7	96.846.505	2	0,23	401	16
V03AN01	OXYGENE	21.463.577	8	932.856	192	23,01	26	26 ou plus
B01AB06	NADROPARINE	21.255.516	9	10.807.256	64	1,97	138	18
C07AB07	BISOPROLOL	19.243.602	10	75.286.584	6	0,26	387	18
A10AD01	INSULINE HUMAINE	17.980.720	11	17.863.146	41	1,01	190	22
N06AB05	PAROXETINE	17.282.466	12	36.242.766	17	0,48	287	13
J01CA04	AMOXICILLINE	16.420.251	13	20.007.863	36	0,82	219	26 ou plus
B01AB05	ENOXAPARINE	16.056.016	14	10.891.234	63	1,47	155	17
C10AA03	PRAVASTATINE	15.684.392	15	54.515.082	10	0,29	374	14
H01AC01	SOMATROPINE	14.765.873	16	779.036	202	18,95	35	17
J02AC01	FLUCONAZOLE	13.903.632	17	2.433.675	128	5,71	78	16
H02AB04	METHYLPREDNISOLONE	13.889.703	18	34.730.865	18	0,40	318	26 ou plus
N06AB06	SERTRALINE	13.584.042	19	30.154.734	23	0,45	296	13
C09AA03	LISINOPRIL	12.833.521	20	77.911.766	5	0,16	440	18

b) Au niveau de la consommation :

ATC-7	dénomination	coûts nets	rang	DDD	rang	coûts nets/DDD	rang	années remboursées
C10AA01	SIMVASTATINE	219.339.831	1	43.226.573	1	0,20	425	16
C08CA01	AMLODIPINE	96.846.505	2	22.139.771	7	0,23	401	16
C01DX12	MOLSIDOMINE	94.435.891	3	31.901.675	4	0,34	351	25
A02BC01	OMEPRAZOLE	86.214.998	4	42.645.867	2	0,49	278	17
C09AA03	LISINOPRIL	77.911.766	5	12.833.521	20	0,16	440	18
C07AB07	BISOPROLOL	75.286.584	6	19.243.602	10	0,26	387	18
H03AA01	LEVOTHYROXINE SODIQUE	73.208.202	7	5.366.408	57	0,07	500	26 ou plus
G03AA09	DESOGESTREL ET ESTROGENES	60.962.064	8	1.720.851	111	0,03	524	17
A10BA02	METFORMINE	54.861.890	9	9.368.928	29	0,17	438	26 ou plus
C10AA03	PRAVASTATINE	54.515.082	10	15.684.392	15	0,29	374	14
A02BA02	RANITIDINE	50.071.718	11	10.550.563	26	0,21	417	22
C09AA05	RAMIPRIL	49.958.160	12	6.618.190	47	0,13	463	16
G03AA10	GESTODENE ET ESTROGENES	48.113.715	13	1.954.989	100	0,04	518	17
C09AA04	PERINDOPRIL	47.920.332	14	22.912.708	5	0,48	285	16
R05CB01	ACETYLCYSTEINE	39.527.020	15	4.075.428	70	0,10	482	26 ou plus
C03EA04	ALTIZIDE ET DIURETIQUES D'EPARGNE POTASSIQUE	36.613.437	16	5.879.062	53	0,16	444	26 ou plus
N06AB05	PAROXETINE	36.242.766	17	17.282.466	12	0,48	287	13
H02AB04	METHYLPREDNISOLONE	34.730.865	18	13.889.703	18	0,40	318	26 ou plus
C03CA01	FUROSEMIDE	33.237.510	19	3.158.771	81	0,10	488	26 ou plus
M01AB05	DICLOFENAC	32.256.153	20	9.243.689	30	0,29	377	26 ou plus

c) Au niveau du coût net par DDD :

ATC-7	dénomination	coûts nets	rang	DDD	rang	coûts nets/DDD	rang	années remboursées
B02BD02	FACTEUR VIII DE COAGULATION	482,61	1	33.943.607	3	70.334	345	26 ou plus
C02DA01	DIAZOXIDE	261,66	2	1.855	455	7	522	26 ou plus
J01CR05	PIPERACILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYMES	109,55	3	8.649	425	79	484	12
L03AA02	FILGRASTIM (G-CSF)	100,29	4	634.023	173	6.322	415	14
L01CA02	VINCRISTINE	93,85	5	175	491	2	527	26 ou plus
J01DH51	IMIPENEM ET INHIBITEURS D'ENZYME	74,85	6	1.068	466	14	517	19
J01DD02	CEFTAZIDIME	73,18	7	51.562	357	705	456	20
V08CA02	ACIDE GADOTERIQUE	63,54	8	318	485	5	523	16
J01XA02	TEICOPLANINE	60,91	9	37.688	374	619	458	16
J01XA01	VANCOMYCINE	56,67	10	24.207	400	427	465	23
J01DF01	AZTREONAM	49,30	11	593	475	12	518	19
V04CM01	GONADORELINE	47,73	12	212.665	264	4.455	424	16
J06BB01	IMMUNOGLOBULINE ANTI-D (RH)	45,15	13	203.041	268	4.497	422	26 ou plus
B05BA10	ASSOCIATIONS	40,49	14	15.417	416	381	468	26 ou plus
J07BK01	VARICELLE, VIVANT ATTENUE	39,77	15	10.123	422	255	471	19
H01CB02	OCTREOTIDE	38,10	16	11.092.784	23	291.158	276	18
B02BD06	FACTEUR VON WILLEBRAND ET FACTEUR VIII DE COAGULATION	38,08	17	781.081	162	20.510	390	16
J01GB01	TOBRAMYCINE	35,81	18	1.810.074	106	50.552	357	13
J05AB06	GANCICLOVIR	33,41	19	18.981	408	568	460	17
L04AX02	THALIDOMIDE	33,15	20	97.925	318	2.954	430	26 ou plus

Les anti-infectieux (groupe anatomique principal J) occupent la moitié du top 20 des vieux médicaments onéreux (en coût net par DDD).
En matière de coût net et de consommation, nous constatons que la simvastatine, un hypolipémiant, s'installe nettement en tête de classement. C'est justement à cause du taux de consommation élevé que le coût net par DDD est relativement bas : la simvastatine n'occupe ici que la 425e place.
Idem pour l'oméprazole, un inhibiteur de l'acide gastrique, qui occupe la 401e place au niveau du coût net par DDD.
La très grande majorité des vieux médicaments onéreux (en coût net par DDD) sont des médicaments qui occupent une place relativement basse dans la classification des coûts nets et de la consommation tels que le diazoxide, un antihypertenseur, et la piperacilline avec inhibiteur d'enzyme, un antibactérien. Seul l'ancien médicament le plus cher (en coût net par DDD), facteur VIII de coagulation, se classe également déjà en troisième position dans la classification des coûts nets dépensés par ancien principe actif. Notons que ce médicament appartient à un des groupes de remboursement[13] qui n'a pas subi de « diminution du prix des vieux médicaments ».

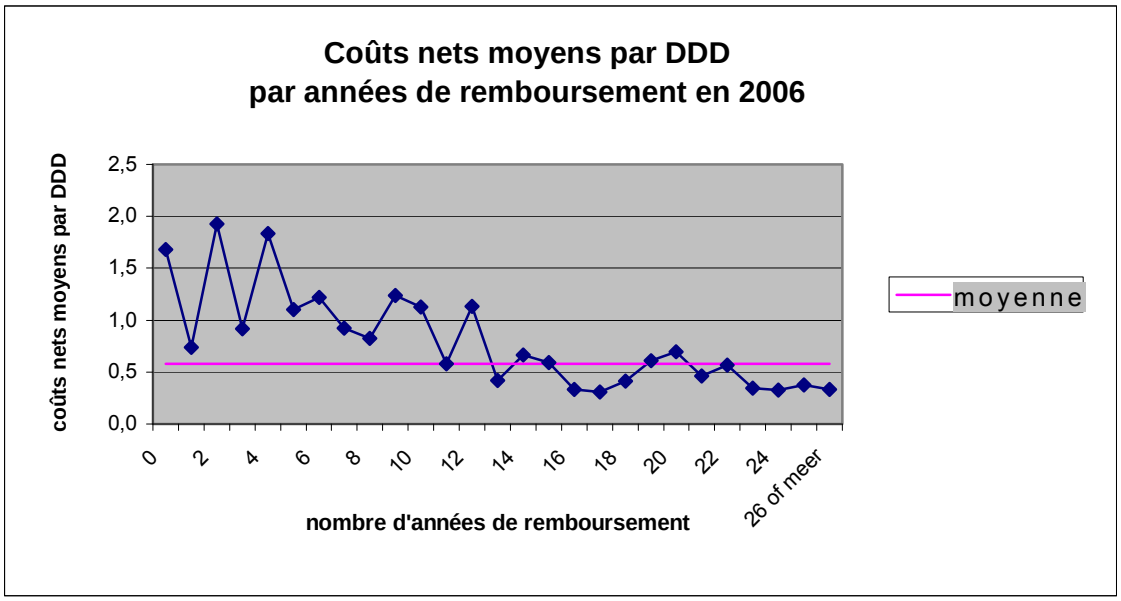
2.1.4. Coût net par unité de consommation

Nombre d'années de remboursement	Coût net (en EUR)	DDD	Coût net/DDD
≤ 12 ans	1.198.749.965	1.060.474.447	1,13
> 12 ans	1.015.979.758	2.691.222.929	0,38

Tableau 3 : coût net, consommation et coût net par DDD des principes actifs qui, en 2006, sont remboursés depuis plus de 12 ans maximum

Le tableau 3 montre qu'en 2006 le coût net par DDD des anciens principes actifs (remboursés depuis plus de 12 ans) est en moyenne 3 fois moins élevé que le coût net par DDD des principes actifs plus récents (remboursés depuis 12 ans maximum).

Le graphique 12 montre, par années de remboursement, une tendance clairement à la baisse des coûts nets par DDD à partir de 13 à 14 années de remboursement. Des mécanismes de diminution de prix, qui diminueront les coûts nets, entrent en action vers cette période (voir partie 3).

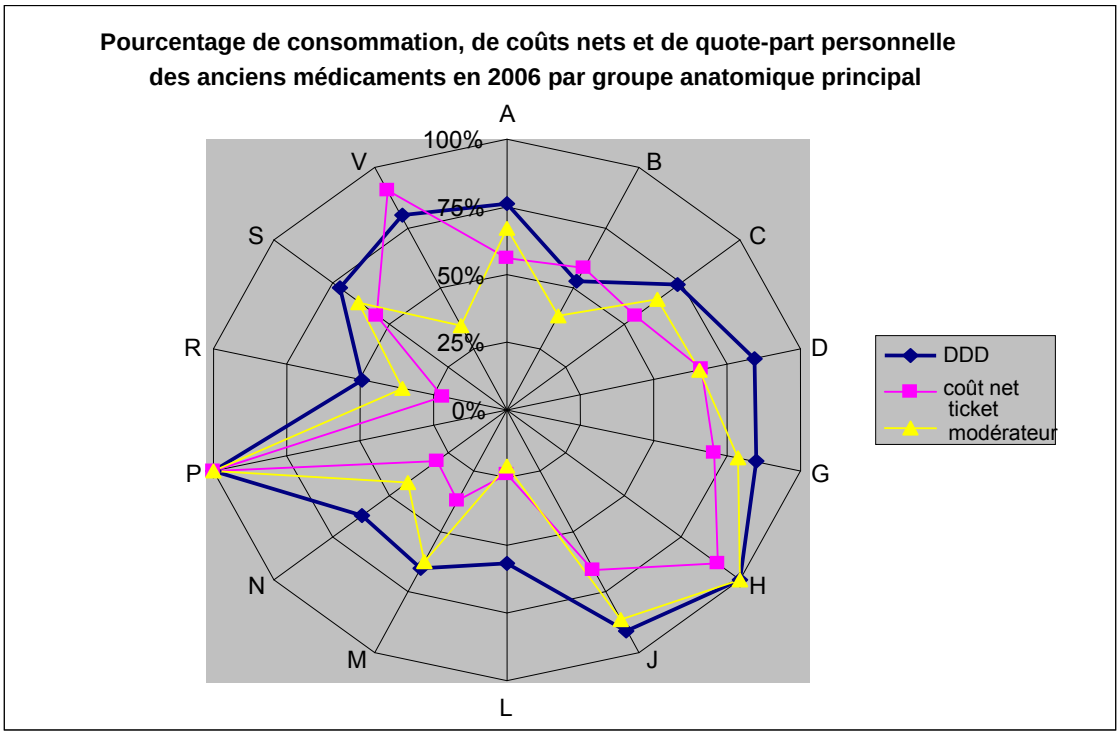


Graphique 12 : coûts nets moyens par DDD en 2006 par années de remboursement

[13] Voir annexe 3.

2.1.5. Consommation par groupe anatomique principal

La consommation des anciens principes actifs en 2006 est-elle répartie uniformément entre toutes les sortes d'affections ? Nous faisons une distinction par groupe anatomique principal[14] :



Graphique 13 : le pourcentage de consommation, de coûts nets et de quote-part personnelle des anciens médicaments en 2006 par groupe anatomique principal

D'après la forme irrégulière du graphique, la réponse à cette question est négative. À la page suivante, nous traiterons brièvement quelques groupes anatomiques principaux qui présentent une forte déviation par rapport au taux de consommation moyen qui s'élève à 72 % (voir 2.1.1) pour les anciens médicaments. La principale composante du groupe thérapeutique principal concerné est à chaque fois mentionnée.

[14] Le groupe anatomique principal est le premier niveau dans la classification ATC : voir annexe 2.

Groupe principal B (sang et organes hématopoïétiques)

Vu le nombre important de médicaments récents dans ce groupe principal, essentiellement composé d'anti-thrombotiques B01 (clopidogrel), seulement un peu plus de la moitié de la consommation concerne, dans ce groupe principal, les vieux médicaments.

Groupe principal H (hormones systémiques, sauf les hormones sexuelles)

Il s'agit ici essentiellement de vieux médicaments, tous remboursés depuis même plus de 25 ans : H02 corticostéroïdes à usage systémique (méthylprednisone) et H03 thérapie de la thyroïde (lévothyroxine).

Groupe principal J (anti-microbiens à usage systémique)

Ce groupe principal contient essentiellement de vieux médicaments : ici, c'est surtout la consommation du J01 – anti-infectieux à usage systémique (amoxicilline) qui saute aux yeux.

Groupe principal P (antiparasitaires et insecticides)

Ce groupe principal ne contient que des vieux médicaments.

Groupe principal R (système respiratoire)

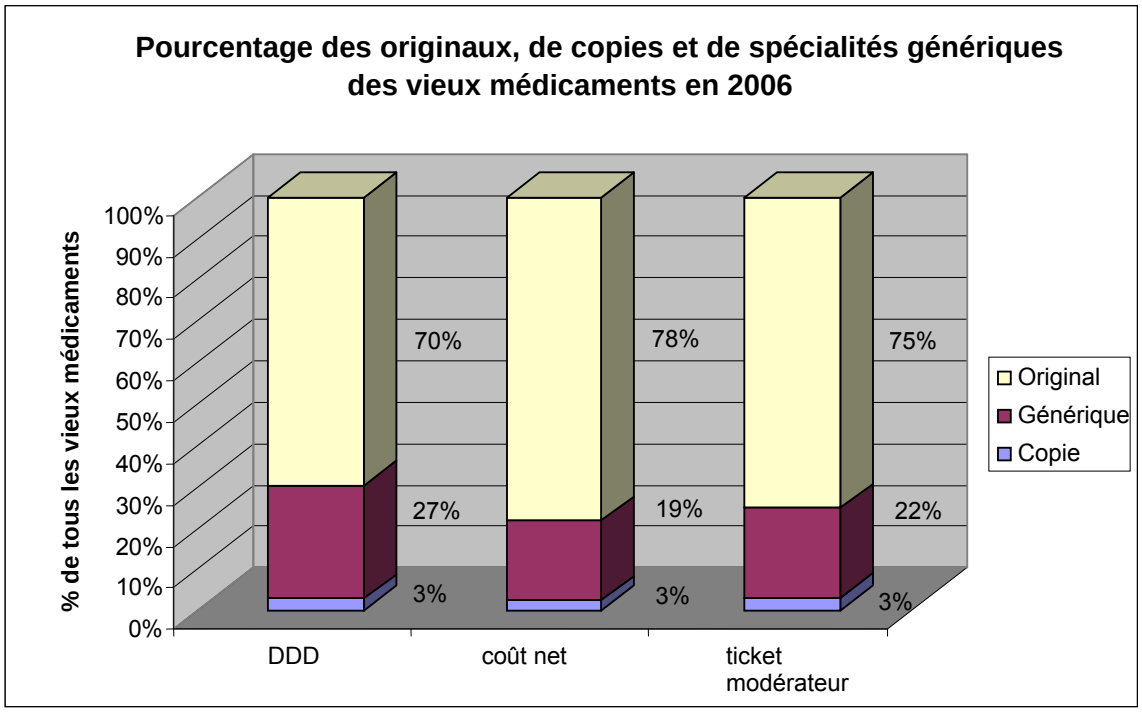
Un grand nombre de médicaments récents, entre autres R03 préparations pour les affections respiratoires obstructives (salmétérol), R01 préparations pour le traitement des affections nasales (mométasone) et R06 antihistaminiques à usage systémique (lévocétirizine), font que la moitié seulement de la consommation dans ce groupe concerne de vieux médicaments.

Groupe principal V (préparations diverses)

Ce qui nous frappe ici, c'est surtout le pourcentage relativement élevé des coûts nets dû essentiellement au remboursement intégral de l'oxygène.

2.1.6. Consommation par statut du médicament

Dans la catégorie des anciens médicaments, le médecin peut, en plus des spécialités originales, également opter pour des « copies de spécialités »[15] ou spécialités génériques. Quels sont la consommation, les coûts nets et la quote-part personnelle des trois statuts possibles des anciens médicaments prescrits en 2006 ?



Graphique 14 : les pourcentages de spécialités originales, de copies de spécialités et de spécialités génériques concernant les vieux médicaments en 2006

Le graphique 14 montre que les spécialités originales représentent toujours la majeure partie de la consommation, soit 70 %, alors que les spécialités génériques représentent plus d'un quart de la consommation (27 %) et que les copies de spécialités constituent une partie infime restante de 3 %.
En ce qui concerne les coûts nets et la quote-part personnelle, les pourcentages des spécialités originales sont de plus de 5 % supérieurs (respectivement 78 % et 75 %) en compensation des pourcentages inférieurs respectifs des spécialités génériques (19 % et 22 %) en raison de leur prix plus élevé. Les pourcentages des copies de spécialités restent au même niveau que ceux de la consommation.

[15] Une « copie de spécialité » est un médicament enregistré sur la base d'une publication de littérature scientifique en application de l'article 2, alinéa premier, 8°, a), alinéa premier, deuxième tiret, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif à l'enregistrement des médicaments.

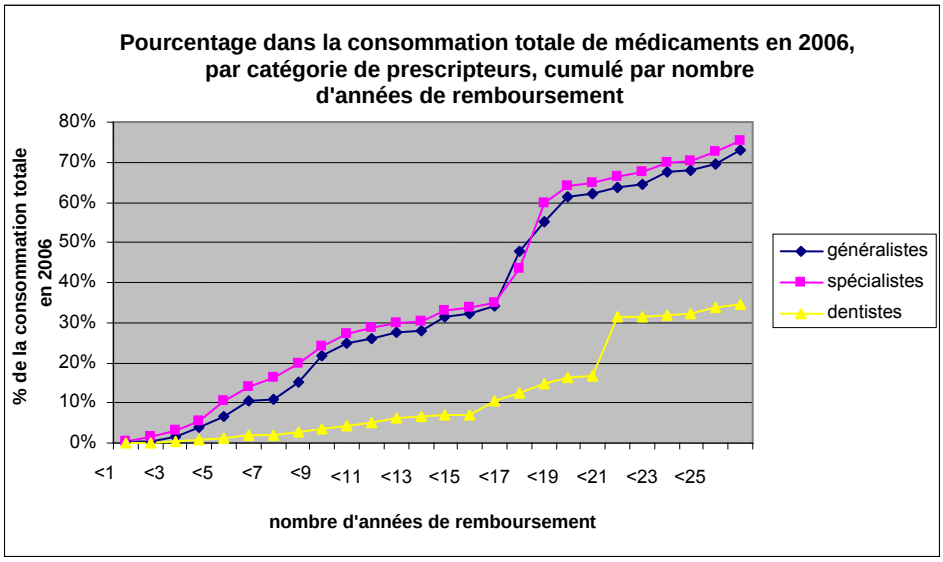
2.1.7. Comportement prescripteur par catégorie de dispensateurs de soins

Catégorie de prescripteurs	DDD	Coûts nets	Ticket modérateur
Médecins généralistes	72,0 %	48,4 %	58,0 %
Spécialistes	69,4 %	38,1 %	54,9 %
Praticiens de l'art dentaire	93,5 %	86,6 %	87,0 %

Tableau 4 : les pourcentages de consommation, de coûts nets et de quote-part personnelle des vieux médicaments en 2006, par catégorie de prescripteur

En 2006, les spécialistes génèrent une consommation de vieux médicaments de près de 70 % de la consommation totale des médicaments qu'ils prescrivent. C'est quelques pourcents de moins que les médecins généralistes. Les praticiens de l'art dentaire sont ceux qui prescrivent le plus de vieux médicaments : pas moins de 94 % des médicaments qu'ils prescrivent sont de vieux médicaments. Ce phénomène est dû au fait qu'ils prescrivent souvent des principes actifs spécifiques, tels que des antibiotiques et des analgésiques, qui sont en grande partie de vieux médicaments.

Comme prévu, les pourcentages des coûts nets respectifs sont nettement moins élevés que les taux de consommation : ainsi, à peine 40 % des coûts nets générés par les spécialistes sont liés à de vieux médicaments contre près de 50 % chez les médecins généralistes. Vous trouverez des informations plus détaillées par catégorie de prescripteurs à l'annexe 1.



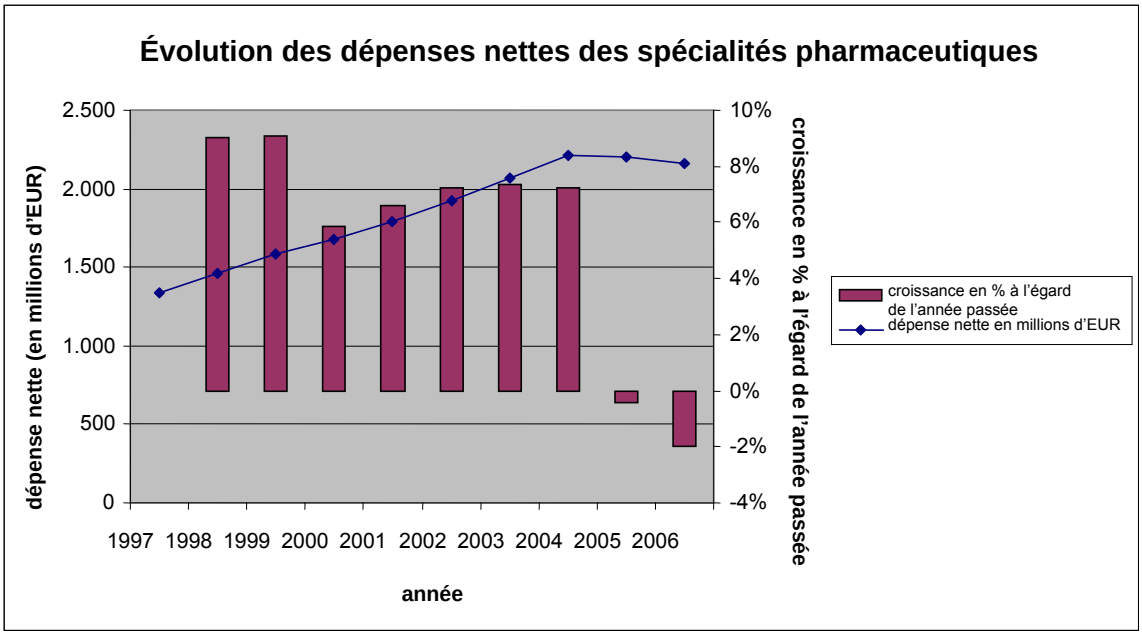
Graphique 15 : pourcentage dans la consommation totale de médicaments en 2006, par catégorie de prescripteurs, cumulé par nombre d'années de remboursement

Nous constatons que le comportement prescripteur des médecins généralistes est proche de celui des spécialistes en ce qui concerne le nombre d'années de remboursement du médicament prescrit. Ceci est illustré par le graphique précédent (graphique 15). Il montre en effet la consommation cumulée sur le nombre d'années de remboursement pour les trois catégories de prescripteurs.
Le pourcentage des médecins généralistes est presque toujours, au maximum, de 5 % inférieur à celui des médecins spécialistes. La situation chez les praticiens de l'art dentaire est tout autre : ils prescrivent manifestement très peu de nouveaux médicaments. Même pour les médicaments qui sont remboursés depuis plus de 20 ans, ils atteignent encore un taux de consommation de plus de 80 % alors que les médecins spécialistes et les médecins généralistes atteignent « à peine » 35 % à 40 %.

3. « DIMINUTIONS DE PRIX DES VIEUX MÉDICAMENTS »

Les « diminutions de prix[16] des vieux médicaments » ont été instaurées à titre de mesure d'économie face aux dépenses croissantes de l'ASSI. C'est d'ailleurs ce que nous pouvons lire dans le préambule de l'arrêté royal du 17 février 1997[17] ayant pour date d'entrée en vigueur le 1er mars 1997 : ***« Vu l'urgence motivée par le fait que ce présent arrêté doit en effet être publié sans délai au Moniteur belge pour réaliser, à partir du 1er mars 1997, l'impact budgétaire nécessaire pour la réalisation de l'équilibre financier de la sécurité sociale. »***

Le graphique 16 ci-dessous montre l'évolution annuelle, de 1997 à 2006, des dépenses INAMI en matière de spécialités pharmaceutiques dans le secteur ambulatoire. Nous constatons que les coûts nets évoluent clairement à la hausse jusqu'en 2004 inclus avec des taux de croissance annuels dépassant les 9 % (cf. 1998-1999). Seules les deux dernières années enregistrent une évolution à la baisse.
Sur toute la période 1997-2006, le taux de croissance annuel moyen s'élève à 5,5 %.



Graphique 16 : évolution des dépenses nettes pour les spécialités pharmaceutiques au cours de la période 1997-2006

16 Les diminutions de prix sont calculées sur la base des prix de vente ex-usine réellement appliqués, TVA non incluse.

17 A.R. du 17 février 1997 modifiant l'arrêté royal du 2 septembre 1980 fixant les conditions dans lesquelles l'assurance obligatoire contre la maladie et l'invalidité intervient dans le coût des spécialités pharmaceutiques et produits assimilés, M.B. du 26 février 1997.

L'initiative concernant les diminutions de prix des vieux médicaments a été prise en 1997 par la Ministre des Affaires sociales de l'époque, Magda DE GALAN. Une première diminution de prix de 4 % a été instaurée à l'époque pour les médicaments dont chaque principe actif était remboursé depuis plus de 15 ans déjà. En 1999 et 2000, ces diminutions de prix ont été intensifiées afin d'obtenir au total une diminution de prix de respectivement 8 % et 12 % pour cette catégorie de vieux médicaments[18].

En 2004, une sous-catégorie supplémentaire de vieux médicaments a été créée, à savoir celle des médicaments dont chaque principe actif était remboursé depuis plus de 17 ans déjà. Cette catégorie a dû diminuer ses prix de 16 % alors que les médicaments de la catégorie précédente, c'est-à-dire la catégorie des médicaments remboursés depuis plus de 15 ans, a dû diminuer ses prix de 14 % au total. Chaque semestre, les prix des médicaments qui, dans le semestre précédent, sont tombés dans une des deux catégories des anciens médicaments, sont adaptés.
Presque tous les médicaments qui sont remboursés depuis plus de 15 ans ne sont plus couverts par un brevet étant donné que la commercialisation d'un médicament dure en moyenne 13 ans et qu'un brevet n'est valable que 25 ans maximum. Il se peut toutefois que quelques médicaments soient quand même encore couverts par un brevet[19] et qu'ils se trouvent par conséquent toujours dans la phase de récupération des frais de développement. Afin de préserver cette période, il a été décidé en 2001, que le brevet devait offrir une protection contre les diminutions de prix appliquées aux vieux médicaments.

Lors de la dernière diminution de prix des vieux médicaments en 2005, les deux catégories ont été élargies aux médicaments remboursés depuis plus de 12 et 15 ans auxquels une diminution de prix de respectivement 14 et 16 % a été appliquée. Depuis lors, quelques groupes de remboursement[20] ont également été dispensés d'une diminution de prix.

Mesures relatives aux diminutions de prix de vieux médicaments au cours de la période 1997- 2006 :

– 01.03.1997 – diminution du prix des vieux médicaments – 15 ans -4 %

– 01.01.1999 – diminution du prix des vieux médicaments – 15 ans -8 %

– 01.03.2000 – diminution du prix des vieux médicaments – 15 ans -12 %

– 21.12.2001 – protection brevet contre une diminution du prix des vieux médicaments

– 01.03.2004 – diminution du prix des vieux médicaments – 15 ans -14 % et 17 ans -16 %

– 01.07.2005 – diminution du prix des vieux médicaments – 12 ans -14 % et 15 ans -16 %

18 Les pourcentages de diminution mentionnés sur cette page sont les pourcentages de diminution calculés par rapport au niveau de prix avant la toute première diminution de prix de 4%.

19 L'INAMI ne dispose pas d'une liste des dates d'expiration des brevets de médicaments.

20 Voir annexe 3 et arrêté royal du 23 mai 2005 modifiant 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, M.B. du 31 mai 2005.

3.1. Autres sortes de diminutions de prix ou mécanismes engendrant des diminutions de prix

Outre les « diminutions de prix de vieux médicaments », quelques autres mesures ont été prises produisant un effet immédiat sur le prix de nombreux vieux médicaments.
Nous n'aborderons ici que les mesures d'économie qui ont eu un impact relativement important au cours de la période 2004-2006.

a) Remboursement de référence

Le remboursement de référence est un mécanisme qui a été mis en place en juin 2001 par le Ministre des Affaires sociales de l'époque, Frank VANDENBROUCKE, afin d'encourager les médecins et les patients à utiliser la spécialité la meilleure marché d'un principe actif et de favoriser une concurrence de prix entre les firmes pharmaceutiques pour que ceci joue en faveur du budget ASSI.

Principe :

Dès que le brevet d'une spécialité originale vient à échéance, d'autres producteurs peuvent commercialiser le même principe actif sous la forme de spécialités génériques ou de copies de spécialités.
Le prix de vente au public d'une spécialité générique[21] doit, dès sa mise sur le marché, avoir diminué d'au moins 30 % par rapport au prix de la spécialité originale correspondante. Ce prix maximum d'une spécialité générique (70 % du prix public de la spécialité originale) sert alors de base de remboursement (ou *prix de référence*) pour le remboursement du principe actif. Autrement dit, le remboursement de la spécialité originale n'est actuellement plus calculé sur la base de son prix public mais sur cette nouvelle base de remboursement.
Cette diminution de la base de remboursement engendre une diminution des coûts nets pour l'INAMI, ce qui est intéressant pour le budget de l'ASSI.
Une autre conséquence de cette diminution est que la différence entre le prix public effectif d'un médicament et la base de remboursement en sus de la quote-part personnelle légale doit être payée en plus. Ceci peut être désavantageux pour les patients pour qui la spécialité originale a été prescrite. Ce supplément à charge du patient peut être évité en passant à la spécialité la moins chère. Ainsi, le patient encourage son médecin traitant à lui prescrire le médicament le meilleur marché.

Il est cependant vrai qu'une grande partie des fabricants baissent le prix de leurs spécialités originales pour rester concurrentiels par rapport aux spécialités génériques.
Pour autant que de nouvelles spécialités génériques aient été commercialisées le semestre précédent, le système de remboursement de référence est élargi, chaque semestre, aux spécialités originales correspondantes.

Il se peut qu'à un certain moment donné une spécialité originale n'ait plus d'équivalent générique sur le marché (en raison de la cessation de la production d'une spécialité générique). La base de remboursement sera alors de nouveau calculée sur la base du prix public de la spécialité originale, ce qui entraîne une augmentation des dépenses pour l'ASSI.

Initialement, une spécialité originale n'était intégrée dans le système de remboursement de référence - pour la même forme galénique et le même dosage - que si des médicaments génériques étaient mis sur le marché. Cette restriction a été supprimée depuis juillet 2005 ; toutes les formes galéniques et tous les dosages de la spécialité originale sont depuis lors intégrés dans le système de remboursement de référence.

---

[21] Le même principe de diminution de prix vaut tant pour les copies de médicaments que pour les médicaments génériques.

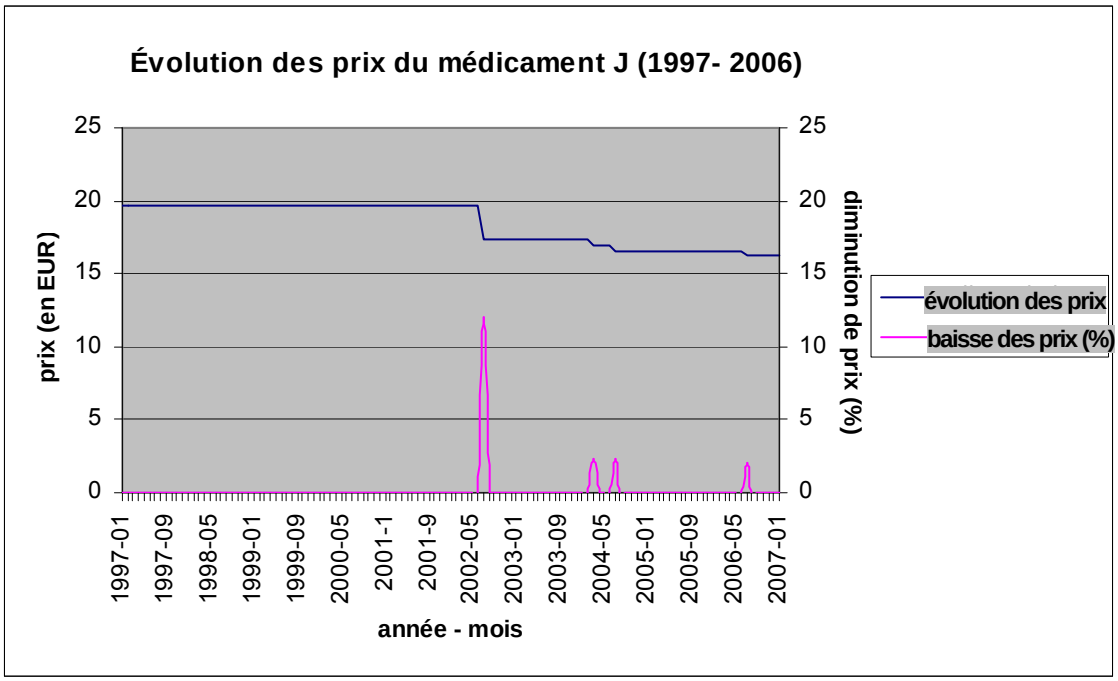
b) <u>Diminution de prix linéaire ou ponctuelle (« diminution de prix en juillet 2006 »)</u>

Cette mesure devait générer une économie de 2 % du chiffre d'affaires total réalisé par l'industrie pharmaceutique en 2004. Chaque firme pharmaceutique avait le choix : soit appliquer une diminution de prix linéaire de 2 % sur toute la gamme remboursable, soit proposer une diminution de prix ponctuelle de minimum 4 % pour quelques-unes des spécialités remboursables. Ces diminutions ponctuelles doivent, le cas échéant, générer une économie équivalente à une économie de 2 % sur toute la ligne.

Les firmes n'ont pas toutes opté pour une diminution de prix linéaire sur toute la gamme, ce qui explique des différences de prix (parfois importantes) pour des spécialités comparables.

3.2. Quelques exemples de diminutions de prix de médicaments

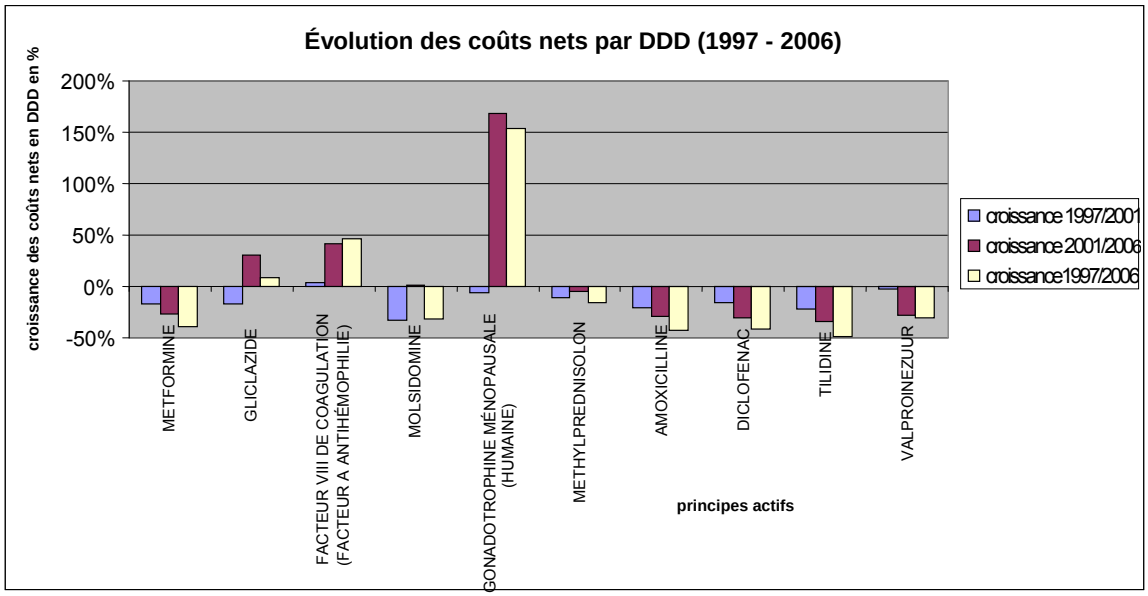
À titre d'illustration, nous présentons ci-dessous, dans le graphique 17, l'évolution des prix de la spécialité originale J au cours de la période 1997-2006 :



Graphique 17 : exemple de diminutions de prix : évolution des prix du médicament J au cours de la période 1997-2006.

Un flacon du médicament J, un antibiotique dont le principe actif Aztréonam a été remboursé pour la première fois le 1er avril 1987, subit une première diminution de prix de 12 % le 1er juillet 2002, c'est-à-dire au début du semestre suivant celui où l'Aztréonam est remboursé depuis 15 ans. Le 1er mars 2004, la diminution de prix totale pour les médicaments remboursés depuis 15 ans est majorée à 14 % de sorte qu'une diminution supplémentaire de 2,3 % est appliquée. Au 1er avril 2004, le principe actif est remboursé depuis 17 ans de sorte qu'une nouvelle diminution supplémentaire de 2,3 % est appliquée. La diminution de prix totale est maintenant de 16 %. Une diminution de prix linéaire de 2 % est appliquée au 1er juillet 2006 (« diminution de prix de juillet 2006 »). Le résultat est une diminution de prix de 19,68 EUR à 16,20 EUR, soit une diminution de 17,7 % sur 10 ans.

Prenons comme deuxième exemple l'évolution des coûts nets par DDD des principes actifs qui, en 1997, sont remboursés depuis au moins 15 ans par l'ASSI et qui, en 2006, faisaient partie du top 10 des coûts nets. Prenons cet exemple sur la période 1997-2006 (voir graphique 18).



Graphique 18 : évolution des coûts nets par DDD au cours de la période 1997-2006. Les principes actifs faisaient partie, en 2006, du top 10 des coûts nets

Pour la plupart des principes actifs, nous constatons d'importantes diminutions de coûts par DDD, jusqu'à 50 % sur toute la période 1997-2006. En même temps, nous constatons que trois principes actifs augmentent légèrement (gliclazide : 8 %), voire spectaculairement (facteur VIII de coagulation : 47 % ; gonadotrophine ménopausale humaine : 153 %). Ces augmentations s'expliquent par l'introduction, dans cette période, de spécialités relativement plus onéreuses (en raison d'une forme galénique[22] modifiée (gliclazide) ou de méthodes de production plus chères (facteur VIII de coagulation et gonadotrophine ménopausale)). Notons également que le facteur VIII de coagulation fait partie d'un des groupes de remboursement[23] auxquels les « diminutions de prix des vieux médicaments » ne s'appliquent pas.

22 Voir également l'article 3 de l'arrêté ministériel du 21 février 2000 diminuant les prix de certains médicaments remboursables, M.B. du 26 février 2000.

23 Voir annexe 3.

3.3. Impact des diminutions de prix sur le budget

Quelles sont à présent les économies qui ont été réalisées sur le budget des médicaments grâce aux diminutions de prix que nous venons d'évoquer (diminutions de prix de vieux médicaments, système de remboursement de référence et diminution de prix en juillet 2006) ? Au cours de la période 2004-2006, nous estimons avoir économisé chaque année un montant moyen de plus de 87,50 millions d'EUR (calcul sur base annuelle). Dans le tableau présenté ci-dessous, nous parcourons en détail les économies réalisées (calculées sur base annuelle).

Année	Mesure	Date d'entrée en vigueur	Estimation effet budgétaire calculé en 12/2006 (en euro)
2004	2004.1. Vieux médicaments (-12%), vague de janvier	01-01-2004	-2.356.281
	2004.2. Prix de référence (écart 26%), vague nouveaux R de janvier	01-01-2004	-4.423.250
	2004.3. Vieux médicaments : nouvelles baisses (-14% à 15 ans et -2,3% à 17 ans)	01-03-2004	-19.456.772
	2004.4. Vieux médicaments (-14 et -2,3%), vague de juillet	01-07-2004	-3.953.256
	2004.5. Prix de référence (26%), vague nouveaux R de juillet	01-07-2004	-12.728.909
2005	2005.1. Vieux médicaments (-14 et -2,3%), vague de janvier	01-01-2005	-7.152.138
	2005.2. Prix de référence (écart 26%), vague nouveaux R de janvier	01-01-2005	-26.639.040
	2005.3. Vieux médicaments (-14 et -2,3%), vague de juillet	01-07-2005	-3.550.256
	2005.4. Vieux médicaments (-14 et -2,3%) et Prix de référence, (30 %) vague de juillet	01-07-2005	-13.258.697
	2005.5. Écart Génériques/Originaux augmenté à 30%	01-07-2005	-16.572.482
	2005.6. Prix de référence (30%), extension à toutes les formes	01-07-2005	-29.748.384
	2005.7. Prix de référence (30%), vague nouveaux R de juillet	01-07-2005	-18.962.443
	2005.8. Vieux médicaments abaissement des limites (12 et 15 ans)	01-09-2005	-28.302.770
2006	2006.1. Vieux médicaments (-14 et -2,3%), vague de janvier	01-01-2006	-3.707.708
	2006.2. Prix de référence (écart 26%), vague nouveaux R de janvier	01-01-2006	-17.135.650
	2006.3. Sorties du Prix de référence en janvier	01-01-2006	2.168.105
	2006.4. Sorties du Prix de référence d'avril	01-04-2006	1.971.462
	2006.5. Vieux médicaments (-14 et -2,3%), vague de juillet	01-07-2006	-2.051.998
	2006.6. Prix de référence (30%), vague nouveaux R de juillet	01-07-2006	-14.322.964
	2006.7. Baisses de prix de juillet	01-07-2006	-43.033.021
TOTAL :			**-263.216.452**

3.4. Impact des « diminutions de prix des vieux médicaments » sur la consommation

On peut se demander si toutes ces diminutions de prix obligatoires appliquées aux médicaments, et en particulier aux vieux médicaments, n'ont pas d'influence négative sur leur disponibilité sur le marché. En effet, nous pourrions suivre le raisonnement suivant : si les firmes doivent trop baisser leurs prix, la vente du médicament ne sera peut-être plus assez rentable. Les firmes pourraient alors décider de diminuer la production et, dans le pire des cas, de ne plus du tout produire certains principes actifs importants anciens (et donc généralement meilleur marché). Le cas échéant, cet effet devrait pouvoir être détecté au niveau de la consommation du principe actif. Afin de préserver le niveau de leurs recettes, les firmes pourraient user d'une tactique consistant à commercialiser un dérivé du médicament original, par exemple un énantiomère au lieu du mélange racémique, un métabolite, un prodrug ou une forme galénique adaptée et ce, à un prix supérieur à celui du médicament original. La firme tentera, le cas échéant, de convaincre le prescripteur des avantages de ce produit dérivé par une campagne de marketing et des études cliniques. Ce dérivé remplacera alors (en partie) l'ancien principe actif, ce qui représente généralement un surcoût pour le budget de l'ASSI (voir également les exemples des pages 156 à 159).

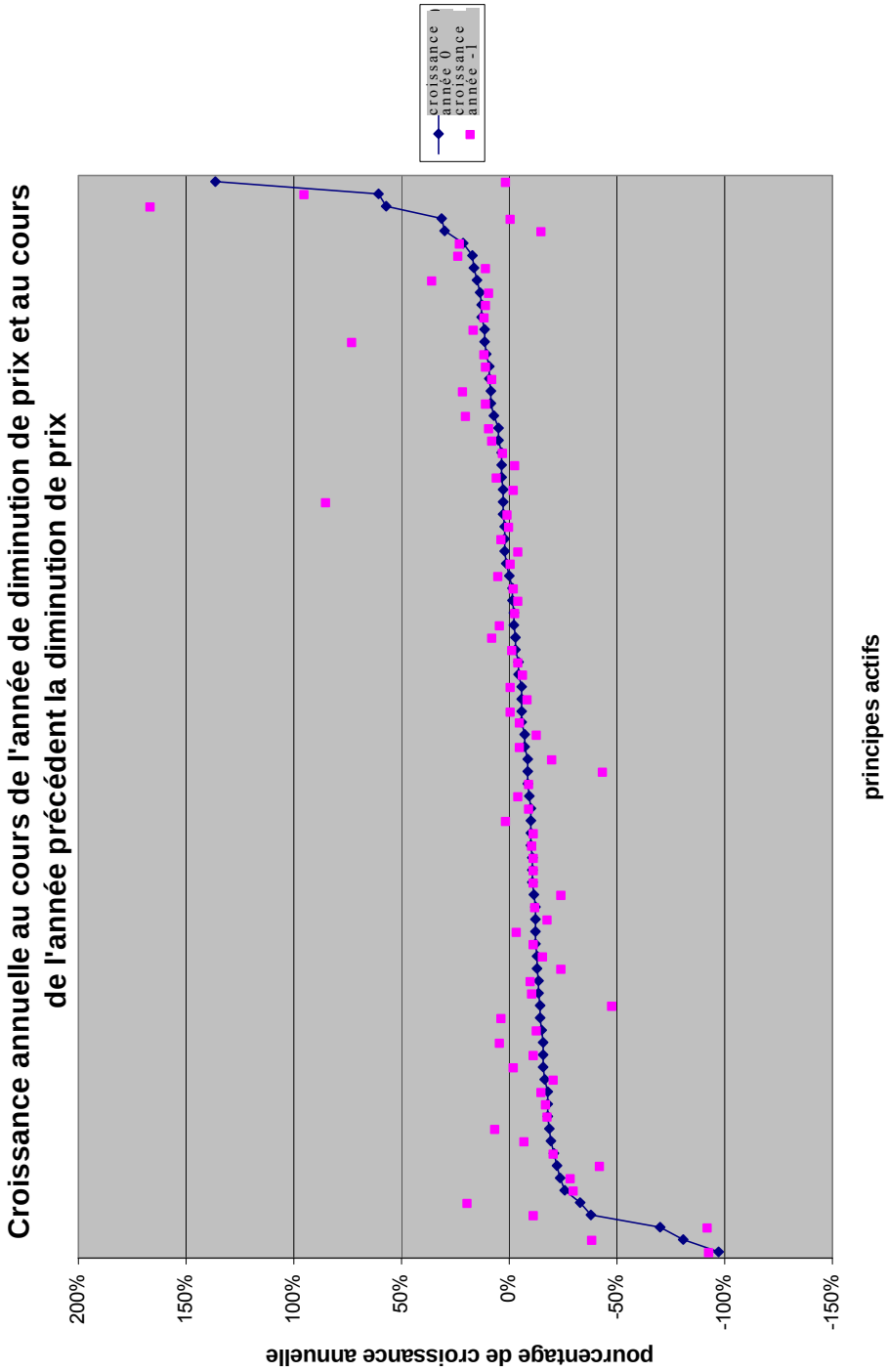
Dans ce qui suit, nous allons examiner l'éventuelle incidence des « diminutions de prix des vieux médicaments » sur la consommation (en DDD) et ce, ***en sus* de toutes les autres diminutions de prix appliquées ou devant encore être appliquées d'une façon ou d'une autre à ces médicaments (voir également 3.1.).**

L'étude porte sur une période de 5 ans allant du deuxième semestre de 2000 au premier semestre de 2005 inclus. Pendant cette période, un vieux médicament est un médicament remboursé depuis plus de 15 ans par l'ASSI et dont le prix est diminué d'au moins 12 % (14 % à partir du 1.3.2004 ; cf. schéma en bas de la page 171).
Pour cette période, nous calculons les taux de croissance annuels par principe actif. Pour avoir une idée de l'éventuel impact de la diminution de prix sur la consommation, nous ne retiendrons dans cette étude que les deux taux de croissance annuels avant la diminution de prix (à savoir le 1er janvier ou le 1er juillet de l'année concernée), les taux de croissance annuels de l'année de la diminution de prix et les taux de croissances annuels de l'année suivant la diminution de prix.
Notons qu'il n'a pas été tenu compte, dans les calculs, des principes actifs des vieux médicaments qui présentaient une faible consommation (maximum 1 000 DDD) au cours de l'année précédant la diminution de prix (la vente de quelques conditionnements en plus ou en moins par an peut en effet considérablement influencer la croissance). Il n'a pas non plus été tenu compte des principes actifs dont les modalités de remboursement ont subi d'importantes modifications au cours de la période examinée. Des modifications au niveau des modalités de remboursement peuvent être à l'origine d'importantes fluctuations[24] de la consommation qui ne sont pas liées à d'éventuelles diminutions de prix. Les principes actifs dont les modalités de remboursement ont été modifiées sont : la nizatidine, l'oméprazole, les principes actifs du groupe thérapeutique principal des vasodilateurs périphériques, les principes actifs du groupe thérapeutique principal des vasoprotecteurs, les principes actifs du sous-groupe thérapeutique/pharmacologique des contraceptifs hormonaux à usage systémique, les principes actifs du sous-groupe chimique des coxibs et enfin l'oxygène. Outre les principes actifs susmentionnés, 88 principes actifs restent encore à étudier.

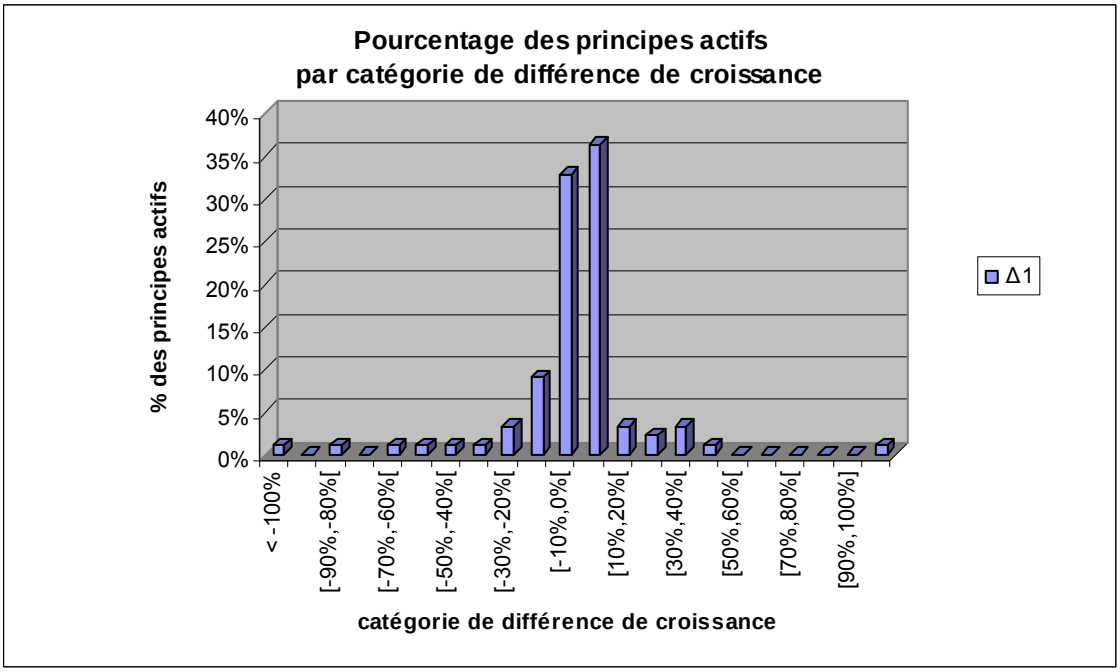
[24] Ces fluctuations au niveau de la consommation sont dues à une éventuelle modification de la catégorie de remboursement (modification du pourcentage de remboursement) et/ou à un transfert d'un chapitre de remboursement à un autre (modification du contrôle a priori/a posteriori).

Afin d'évaluer l'éventuelle influence des « diminutions de prix des vieux médicaments », nous étudierons d'abord la croissance des principes actifs au cours de l'année de la diminution de prix. Les taux de croissance des 88 principes actifs analysés sont représentés par une ligne croissante dans le graphique 19 à la page suivante. Ce graphique montre également les taux de croissance y associés de l'année qui précède la diminution de prix.
Nous pouvons conclure du graphique 19 que plus de la moitié des principes actifs enregistrent une croissance négative dans l'année de la diminution de prix (plus précisément 55 des 88 principes actifs, à savoir 63 % du total).

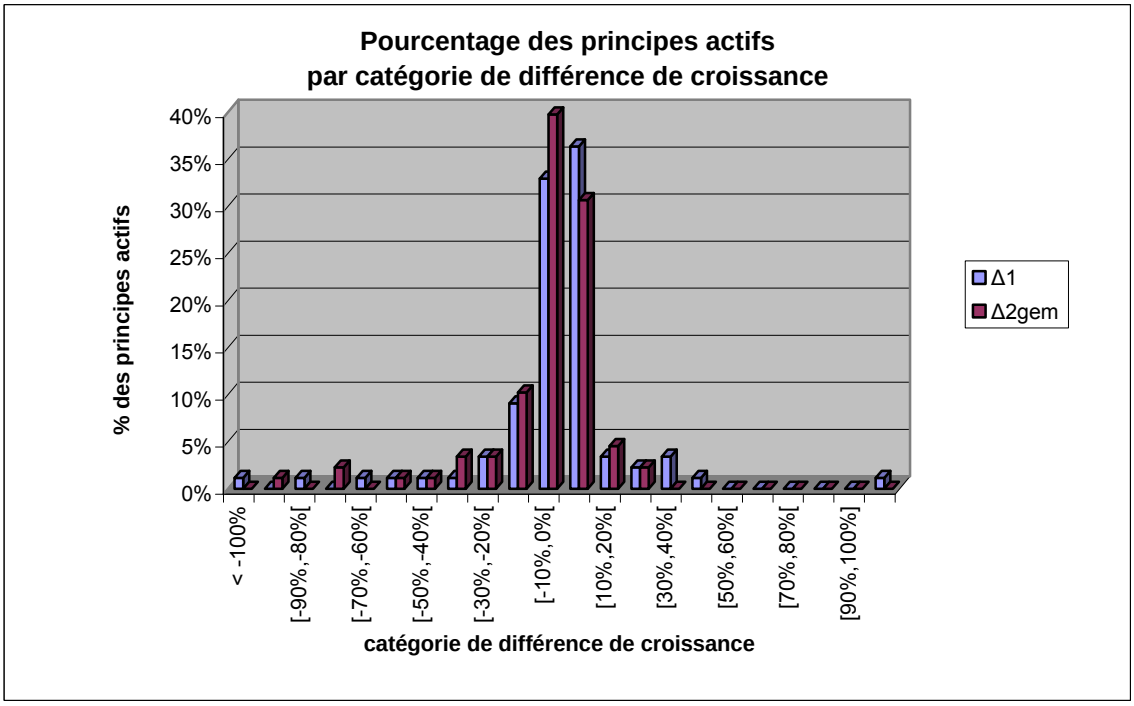
Les taux de croissance enregistrés l'année avant la diminution de prix peuvent également être pris en considération afin d'avoir une meilleure idée de la relation entre les taux de croissance enregistrés et les diminutions de prix des vieux médicaments et afin d'être conscient du fait qu'ils ne s'inscrivent pas dans la lignée de l'évolution annuelle que connaît le principe actif.
Ces informations supplémentaires montrent que pour une grande partie des principes actifs les taux de croissance des deux années sont à peu près identiques, autrement dit la croissance reste plus ou moins stable. Si nous voulons aller plus en détail, nous devons calculer la différence entre le taux de croissance de l'année de diminution de prix et le taux de croissance de l'année précédant la diminution de prix (noté ci-après « écart de croissance $\Delta 1$ »). Le graphique 20 présenté à la page 179 montre la répartition de ces différences de croissance.
Nous pouvons déduire du graphique susmentionné que pour un peu plus de la moitié des principes actifs (52 %), le taux de croissance enregistré dans l'année de diminution de prix a diminué par rapport à l'année précédente. Pour la plupart des principes actifs examinés (61 des 88, soit près de 70 %), nous constatons une modification du taux de croissance de maximum 10 %. Un affinement de l'analyse pour cette catégorie d'écart de croissance révèle que 58 % de tous les principes actifs examinés n'ont subi qu'une légère modification de moins de 5 % au niveau du taux de croissance.



Graphique 19 : illustration des facteurs de croissance annuels au cours de l'année de diminution de prix (croissance année 0) et au cours de l'année précédant la diminution de prix (croissance année -1) par principe actif



Graphique 20 : pourcentage des principes actifs par catégorie d'écart de croissance Δ1



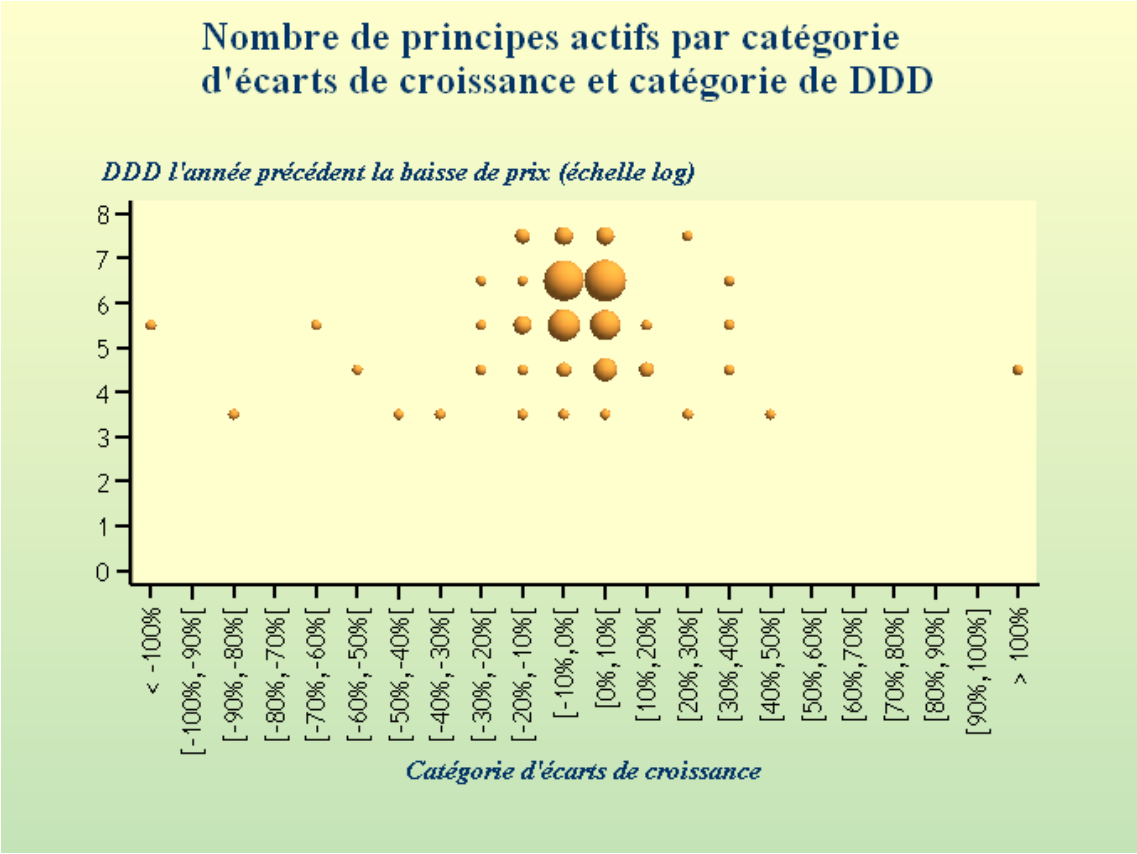
Graphique 21 : pourcentage des principes actifs par catégories respectives d'écart de croissance Δ1 et Δ2gem

Si nous étendons la période d'analyse des taux de croissance avant et après la diminution de prix à deux ans, nous examinerons la différence au niveau des taux de croissance moyens sur les deux ans avant la diminution de prix et des taux de croissance au cours et après l'année de diminution de prix. Le graphique 21 présenté à la page précédente illustre les répartitions Δ2gem et Δ1.
En comparant les deux répartitions du graphique 21, nous constatons que la répartition Δ2gem est plus « négative » que Δ1, en ce sens que le centre de gravité de la répartition se déplace vers la gauche. Ainsi, 52 % des principes actifs dans Δ1 subissent une croissance négative (à court terme) contre 63 % des principes actifs dans Δ2gem (à plus long terme). Le nombre de principes actifs pour lesquels il y a une modification de maximum 10 % reste stable (un peu plus de 70 %). Une étude plus approfondie révèle encore toujours que 52 % du total des principes actifs examinés ont subi une modification du taux de croissance de moins de 5 %.

Des 88 principes actifs examinés, 10 n'enregistrent plus de consommation dans Pharmanet en 2006, autrement dit 11 % des principes actifs examinés ont été retirés du marché par les producteurs au cours de la période 2000-2006. La raison précise du retrait du marché ne peut être vérifiée pour ces médicaments.

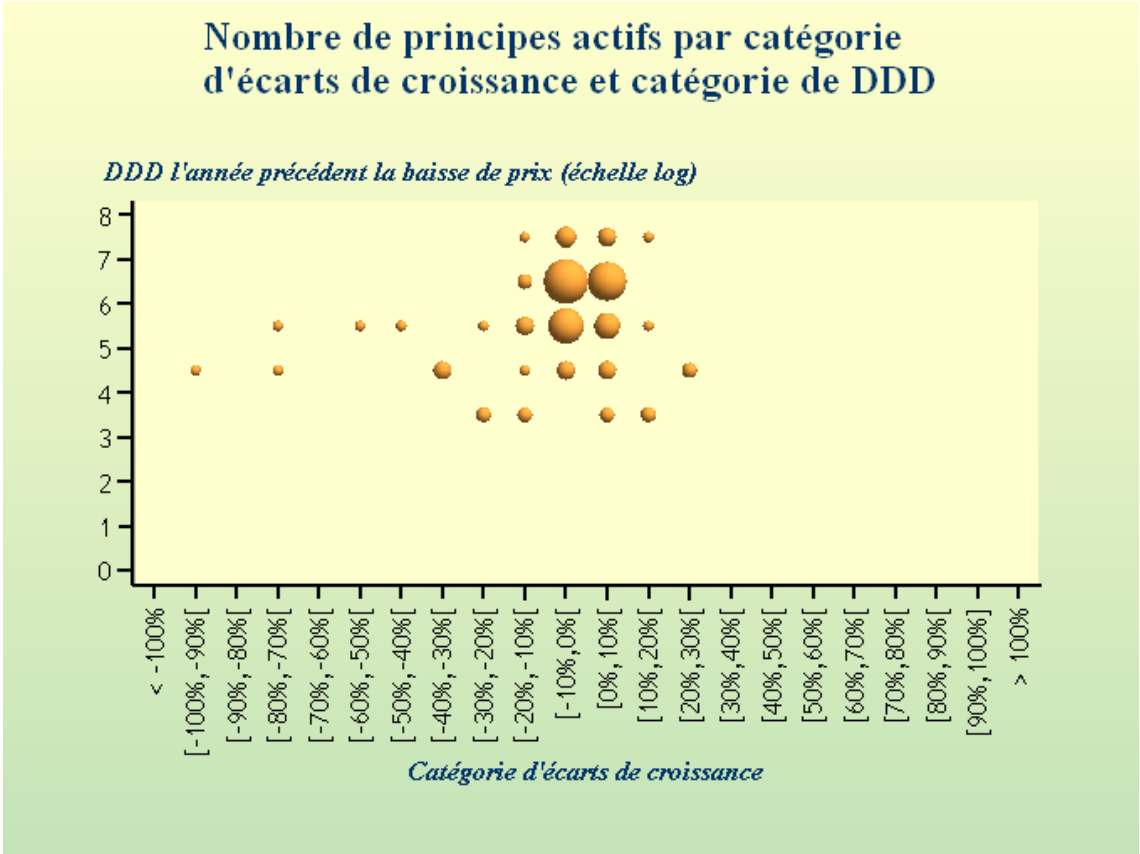
Jusqu'à ce jour, il n'a nulle part été tenu compte du « poids » de chaque principe actif dans la consommation annuelle totale (en DDD). Le diagramme à « bulles » dans le graphique 22 présenté à la page suivante tient à présent compte de ce paramètre. Ce diagramme montre, par catégorie d'écart de croissance Δ1 (axe horizontal) et par quantité de DDD (mesurée l'année précédant la diminution de prix et présentée sur l'axe vertical dans une échelle « Log »), le nombre de principes actifs examinés et ce, au moyen d'une « bulle » : au plus grosse la bulle, au plus de principes actifs concernés (le nombre de principes actifs varie de 1 pour la plus petite bulle à 15 pour la plus grosse bulle).

Nous pouvons par ailleurs déduire du graphique 22 que, pour la majorité des principes actifs ayant une consommation annuelle importante (> 1 million de DDD par an), les taux de croissance ne présentent pas de grandes modifications en sens négatif : des 41 principes actifs ayant une consommation annuelle de plus de 1 million de DDD par an, 85 % de ces principes actifs ayant une importante consommation enregistrent un écart de croissance de moins de 10 % contre 73 % enregistrant un écart de croissance de moins de 5 %.
Pour 59 % de ce groupe d'anciens principes actifs ayant une importante consommation annuelle, nous constatons un écart de croissance négatif.



Graphique 22 : nombre de principes actifs par catégorie d'écart de croissance Δ1 et par catégorie de DDD

Nous pouvons à présent procéder de la même manière dans le graphique 23, à la page suivante, pour Δ2gem. Autrement dit, nous allons examiner sur une période un peu plus longue avant et après la diminution de prix, les écarts au niveau des taux de croissance moyens et ce, par catégorie de DDD dans laquelle se trouve le principe actif au cours de l'année qui précède la diminution de prix. Ici, le nombre de principes actifs varie de 1 pour la plus petite bulle à 17 pour la plus grosse bulle.



Graphique 23 : nombre de principes actifs par catégorie d'écart de croissance Δ2gem et par catégorie de DDD

Nous pouvons déduire du graphique 23 que, mesurés à plus long terme, les taux de croissance pour la majorité des principes actifs avec une importante consommation annuelle (> 1 million de DDD par an) ne présentent de nouveau pas d'importantes modifications négatives. La croissance annuelle moyenne de plus de 90 % de ces principes actifs varie de moins de 10 % alors que la croissance annuelle moyenne de 66 % d'entre eux varie de moins de 5 %. Nous constatons donc que pour les principes actifs présentant une importante consommation, de nombreux principes actifs ont une croissance relativement stable.
Des 41 principes actifs ayant une consommation annuelle de plus d'un million de DDD, 52 % enregistreront un écart de croissance négatif.

4. CONCLUSION

Les « vieux médicaments » constituent une catégorie de médicaments qui occupent une part importante de la consommation annuelle de médicaments. Ainsi, ils représentaient 72 % de la consommation totale de médicaments en 2006.

Par ailleurs, ils constituent, ces dix dernières années, une importante source d'économies pour le budget des médicaments, ce qui explique en partie leur part relativement moins importante (46 % en 2006) dans le total des coûts nets annuels. Ainsi, les mesures d'économies suivantes « diminutions de prix des vieux médicaments », « système de remboursement de référence » et « diminution de prix en 2006 » ont généré, en 2006, une économie estimée à plus de 76 millions d'EUR sur base annuelle, ce qui correspond à 3,5 % du total des dépenses nettes pour les spécialités pharmaceutiques en 2006.

Pour s'assurer que les diminutions de prix des vieux médicaments n'ont pas eu d'effet négatif sur la croissance de la consommation, il suffit de regarder l'évolution des chiffres de croissance au moment où ces diminutions de prix ont été appliquées.

Nous constatons que sur une période de quatre ans – 2 ans avant et 2 ans après la diminution effective du prix de l'ancien principe actif - 63 % de tous les principes actifs examinés présentent une évolution négative au niveau de la croissance annuelle moyenne de consommation. La croissance annuelle moyenne de 70 % des principes actifs varie de moins de 10 %.

Si nous nous limitons aux anciens principes actifs de grande consommation (plus d'un million de DDD dans l'année qui précède la diminution de prix), nous constatons une évolution négative de la croissance dans 59 % de ce groupe d'anciens principes actifs. La fluctuation de la croissance est également moins prononcée pour cet important groupe d'anciens principes actifs : 90 % de ces principes actifs varient en effet moins de 10 % au niveau de la croissance annuelle moyenne.

De grandes fluctuations dans le sens négatif au niveau des taux de croissance peuvent s'expliquer par l'introduction d'énantiomères, de métabolites, de prodrugs ou de formes galéniques adaptées qui remplaceront alors (partiellement) certains anciens principes actifs (voir également les exemples des pages 156 à 159).

Sources

1. « Farmafeiten » [Données pharmaceutiques] mars 2001, Nefarma

2. « Onderzoek naar de effecten van marketinginspanningen op de afleverhoeveelheden van receptgeneesmiddelen » [Étude concernant les effets de marketing sur le nombre de médicaments délivrés], 2004, Université de Groningue

3. L'industrie du médicament en Belgique, édition 2006, Pharma.be

4. Mesures d'économie dans le secteur des médicaments 2004 - 2006 : évaluation de la réalisation des économies escomptées, rapport budgétaire, INAMI, service Pharmanet

5. Rapport d'analyse global sur le contenu de Pharmanet – piste unique, édition 2005, Unité de gestion Politique pharmaceutique, Service des soins de santé

6. F. Brassington & S. Pettitt, 2000, Principles of Marketing, Pearson Education, p. 262

7. Site internet de l'INAMI : www.inami.fgov.be

Annexe 1 : part active dans la prescription de vieux médicaments, par qualification

Groupe de prescripteurs	Qualification	DDD	montant net	quote-part personnelle
Généralistes	Médecins de médecine générale	74,1%	45,3%	60,4%
Généralistes	Médecins généralistes en formation	74,5%	50,2%	60,6%
Généralistes	Médecins porteurs d'un certificat de formation complémentaire	71,9%	48,4%	57,9%
Généralistes	Médecins porteurs d'un certificat de formation complémentaire avec reconnaissance en réadaptation	65,6%	30,2%	51,2%
Généralistes	Médecins inscrits après le 31 décembre 2004	75,6%	52,5%	62,9%
Spécialistes	Autres spécialistes	61,7%	45,8%	47,5%
Spécialistes	Spécialistes en médecine nucléaire et spécialistes avec double qualification dont l'une est la médecine nucléaire	79,7%	35,8%	64,1%
Spécialistes	Spécialistes en anatomo-pathologie	72,6%	52,3%	61,5%
Spécialistes	Spécialistes en radiodiagnostic	74,8%	52,8%	63,7%
Spécialistes	Spécialistes en anesthésiologie	72,5%	49,7%	58,2%
Spécialistes	Spécialistes en cardiologie ou en cardiologie avec reconnaissance en réadaptation	73,3%	51,5%	62,5%
Spécialistes	Spécialistes en dermato-vénérologie	73,7%	49,2%	53,5%
Spécialistes	Spécialistes en médecine physique ou en médecine physique avec reconnaissance en réadaptation	67,7%	45,9%	53,9%
Spécialistes	Spécialistes en gastro-entérologie	70,1%	42,2%	57,2%
Spécialistes	Spécialistes en gynécologie	84,7%	68,5%	77,6%
Spécialistes	Spécialistes en chirurgie ou en chirurgie avec reconnaissance en réadaptation	77,8%	58,5%	65,5%
Spécialistes	Spécialistes en médecine interne ou en médecine interne avec reconnaissance en réadaptation	68,1%	35,8%	55,2%
Spécialistes	Spécialistes en pédiatrie ou en pédiatrie avec reconnaissance en réadaptation	70,5%	66,7%	59,4%
Spécialistes	Spécialistes en biologie clinique et spécialistes en biologie clinique avec une reconnaissance en médecine nucléaire	74,2%	48,4%	60,5%
Spécialistes	Spécialistes en neurochirurgie ou en neurochirurgie avec reconnaissance en réadaptation	73,4%	45,1%	56,3%
Spécialistes	Spécialistes en neuropsychiatrie, en neurologie, en psychiatrie, en neuropsychiatrie avec reconnaissance en réadaptation, en neurologie avec reconnaissance en réadaptation, en psychiatrie avec reconnaissance en réadaptation.	56,5%	17,5%	34,7%
Spécialistes	Spécialistes en ophtalmologie ou en ophtalmologie avec reconnaissance en réadaptation	62,0%	47,7%	56,6%
Spécialistes	Spécialistes en orthopédie ou en orthopédie avec reconnaissance en réadaptation	78,9%	75,9%	75,4%
Spécialistes	Spécialistes en oto-rhino-laryngologie ou en oto-rhino-laryngologie avec reconnaissance en réadaptation	51,6%	44,6%	45,8%
Spécialistes	Spécialistes en chirurgie plastique	82,8%	68,2%	63,5%
Spécialistes	Spécialistes en pneumologie ou en pneumologie avec reconnaissance en réadaptation	53,3%	32,9%	32,5%
Spécialistes	Spécialistes en radio- et radiumthérapie ou en radio- et radiumthérapie avec reconnaissance en réadaptation	73,7%	38,8%	58,1%
Spécialistes	Spécialistes en rhumatologie ou en rhumatologie avec reconnaissance en réadaptation	53,5%	6,7%	35,0%
Spécialistes	Spécialistes en urologie ou en urologie avec reconnaissance en réadaptation	87,5%	80,4%	81,1%
Spécialistes	Médecins stagiaires	61,7%	45,8%	47,5%
Dentistes	Docteurs en médecine qui sont en outre licenciés en science dentaire	86,1%	74,8%	80,0%
Dentistes	Spécialistes en stomatologie	92,2%	79,8%	80,3%
Dentistes	Dentistes	93,6%	86,7%	87,1%

Tableau 5 : part active dans la consommation, les coûts nets et la quote-part personnelle des vieux médicaments, par qualification.

Annexe 2 : classification ATC et groupes anatomiques principaux

Le centre « WHO-Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology» a été créé à Oslo en vue de développer une classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique » (classification ATC). Il s'agit en fait d'une liste de principes actifs. Un code ATC est attribué à chaque principe actif qui occupe dès lors une place unique dans la classification. Le produit est ainsi classé de manière univoque dans une des quatorze classes anatomiques principales. Entre le niveau de la grande classe thérapeutique principale (par exemple système squelettique et musculaire) et le niveau du principe actif (par exemple allopurinol), il existe trois niveaux intermédiaires. Au total, la classification ATC compte donc cinq niveaux :

1. Premier niveau : groupe anatomique principal
2. Deuxième niveau : groupe thérapeutique principal
3. Troisième niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique
4. Quatrième niveau : sous-groupe chimique
5. Cinquième niveau : principe actif

Vous trouverez ci-dessous une énumération des groupes anatomiques principaux :

ATC	DÉNOMINATION
A	TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET MÉTABOLISME
B	SANG ET SYSTÈME HÉMATOPOIÉTIQUE
C	SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE
D	PRÉPARATIONS DERMATOLOGIQUES
G	SYSTÈME URO-GÉNITAL ET HORMONES SEXUELLES
H	HORMONES SYSTÉMIQUES, SAUF LES HORMONES SEXUELLES
J	ANTI-INFECTIEUX À USAGE SYSTÉMIQUE
L	CYTOSTATIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
M	SYSTÈME SQUELETTIQUE ET MUSCULAIRE
N	SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
P	ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET ANTI-INSECTES
R	SYSTÈME RESPIRATOIRE
S	ORGANES SENSORIELS
V	DIVERS

Exemple

La spécialité Z.-300, 90 comprimés à 300 mg, contient comme principe actif l'allopurinol. Dans la classification ATC, l'allopurinol porte le numéro ATC M04AA01.

Premier niveau M	Le système squelettique et musculaire
Deuxième niveau M04	Médicaments anti-goutte
Troisième niveau M04A	Médicaments anti-goutte
Quatrième niveau M04AA	Préparations qui freinent la production d'acide urique
Cinquième niveau M04AA01	Allopurinol

Cette forme pratique de numérotation permet l'étude de l'usage des médicaments d'après une gradation de plus en plus fouillée, selon le sujet étudié. À partir du moment où tout conditionnement présent sur le marché belge aura reçu un tel numéro ATC du 5e niveau, il sera facile d'examiner, à l'aide de l'informatique, les conditionnements classés d'une manière significative.
Un autre élément est également lié à la classification ATC On a établi pour chaque principe actif une unité d'étalonnage. Elle est appelée Dose Moyenne Journalière (DDD en abréviation de l'anglais). Cette dose journalière moyenne est établie en prenant en considération la dose journalière usuelle du médicament utilisé dans sa principale indication chez un adulte.
Il va sans dire qu'il s'agit ici d'un **instrument de mesure** et pas d'une norme de bonne pratique.
L'avantage est que l'on peut maintenant comparer des conditionnements contenant le même principe actif mais de taille et de dosage différents.

Exemple

La spécialité Z.-300, 90 comprimés à **300 mg,** s'est vue attribuer comme DDD une dose de **400 mg** par voie orale par jour. Un conditionnement de Z.-300 contient 90 comprimés à 300 mg, soit 27 g de substance active. Si l'on divise les 27 g par la dose de 400 mg, on arrive à la conclusion que chaque conditionnement de Z.-300 contient **67,5 DDD.**
Ceci montre d'emblée la divergence entre une mesure de comparaison et un dosage cliniquement approprié. Il va de soi que les patients qui utilisent le conditionnement de 300 mg avec une posologie de 1 comprimé par jour prennent une dose journalière qui est moins élevée que l'unité d'étalonnage, à savoir 300 mg contre 400 mg. Ils utilisent donc 0,75 DDD par jour. Ceci paraît un peu artificiel mais **si l'on souhaite faire des comparaisons équitables entre les volumes d'utilisation de plusieurs conditionnements de tailles et dosage différents**, on est bien obligé d'agir de la sorte.
L'utilisation des DDD permet aussi de comparer des spécialités n'ayant pas le même principe actif mais qui sont repris au sein d'une même classe pharmaco-thérapeutique.

Annexe 3 : Groupe de remboursement auxquels les « diminutions de prix des vieux médicaments » ne s'appliquent pas

Groupe de remboursement	Description	Catégorie
I.10.1.	Les antihémorragiques du groupe des facteurs de coagulation dérivés du sang humain.	A-2
I.10.2	Les antihémorragiques du groupe des facteurs antihémophiliques dérivés du sang humain.	A-3
V.6.3.	Les contraceptifs oraux à base de progestatifs seuls.	Cx-1
V.6.4.	Les contraceptifs à base d'associations oestroprogestatives.	Cx-2
V.8.1.	Les médicaments hypoglycémiants du groupe de l'insuline.	A-11
VII.10.	**Les immunoglobulines appartenant aux catégories suivantes:**	
VII.10.1.	Les immunoglobulines intraveineuses non spécifiques.	A-21
VII.10.4.	Les immunoglobulines destinées à l'injection intramusculaire.	C-17
VII.10.5.	Les immunoglobulines anti-D.	A-22
VII.10.6.	Les immunoglobulines spécifiques contre la coqueluche, le tétanos et la variole.	C-18
VII.10.7.	Les immunoglobulines intraveineuses spécifiques contre l'hépatite B.	A-41
VII.10.8.	Les immunoglobulines spécifiquement destinées au traitement des infections à cytomégalovirus.	A-51
VII.10.9.	Les immunoglobulines spécifiquement destinées au traitement du botulisme.	A-59
VII.10.10.	Les immunoglobulines subcutanées ou intramusculaires non spécifiques.	A-78
VII.10.11.	Immunoglobulines destinés à la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire Syncytial	B-282
VII.9.	**Les vaccins suivants:**	
VII.9.1.	Les vaccins seuls ou associés contre la coqueluche, la diphtérie, la fièvre thyphoïde, l'hépatite B, les oreillons, les pneumocoques, la rage, la rougeole, la rubéole, le tétanos et la varicelle.	B-201
VII.9.2.	Les vaccins contre l'influenza.	Cs-10
VII.9.3.	Les vaccins contre les infections à rotavirus	B-284
VII.9.4.	Les vaccins contre la papillomavirus humain	B-292
XXII.	**Succédanés et dérives du sang:**	
XXII.1.	Les préparations à base de solution stable pasteurisée de protéines plasmatiques humaines.	A-38
XXII.2.	Les solutions pour perfusion intraveineuse à base de succédanés du plasma, l'association à des hydrates de carbone est permise.	B-189
XXII.3.	Les préparations à base d'albumine humaine.	B-190
XXII.4.	Les préparations enzymatiques destinées au traitement des poussées d'oedème angioneurotique.	B-192
XXII.5.	Les préparations enzymatiques destinées au traitement d'une insuffisance respiratoire due à une déficience génétique en alpha-1 protéinase inhibiteur.	B-196
XXII.6.	Les préparations à base de colle de fibrine à deux composants thermo-viro-inactivée préparée à partir de plasma sanguin.	B-197
XXII.7.	Le plasma humain frais congelé viro-inactivé.	A-47

Joos TIELEMANS,
Attaché,
Service des soins de santé